

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin
Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie
Leiter: Prof. Dr. med. E. O. Riecken

**Die kontinuierliche, intraduodenale
Applikation einer Elementardiät
und ihre Auswirkungen auf klinische und
biochemische Parameter sowie auf das
exokrine Pankreas.
Eine experimentelle Untersuchung
an gesunden Probanden.**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ralf-Marco Liehr
Berlin

1984

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 95

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin
Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie
Leiter: Prof. Dr. med. E. O. Riecken

Die kontinuierliche, intraduodenale Applikation
einer Elementardiät
und ihre Auswirkungen auf klinische und
biochemische Parameter sowie auf das
exokrine Pankreas.
Eine experimentelle Untersuchung
an gesunden Probanden.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ralf-Marco Liehr
Berlin

Referent:

Prof. Dr.med. E.O. Riecken

Korreferent:

Prof. Dr.Dr. G. Volkheimer

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin
Promoviert am 5.11.1984

1.	<u>EINLEITUNG</u>	
1.1.	<u>Parenterale Ernährung</u>	
1.1.1.	Geschichte	6
1.1.2.	Heutiger Stand	7
1.1.3.	Komplikationsmöglichkeiten	8
1.2.	<u>Enterale Ernährung</u>	
1.2.1.	Geschichte	11
1.2.2.	Heutiger Stand	12
1.2.3.	Indikation bei Erkrankungen mit normaler Nahrungsassimilation	15
1.2.3.1.	Tumorpatienten	15
1.2.3.2.	Spezialfall Ösophaguskarzinom	16
1.2.4.	Indikation bei Erkrankungen mit eingeschränkter Nahrungsassimilation	16
1.2.4.1.	M. Crohn	16
1.2.4.2.	Kurzdarmsyndrom	19
1.2.4.3.	Chronische Pankreatitis	21
1.2.5.	Komplikationsmöglichkeiten der enteralen Ernährung	23
1.2.6.	Akzeptanz der enteralen Ernährung	26
1.3.	<u>Auswirkungen der enteralen Ernährung auf das exokrine Pankreas</u>	
1.3.1.	Bisheriger Kenntnisstand zur unmittelbaren Steuerung der Sekretion des exokrinen Pankreas	
1.3.1.1.	Hormonale Einflüsse	28
1.3.1.2.	Wirkungsweise der Hormone	29
1.3.1.3.	Nervale Einflüsse	31

	Seite
1.3.1.4. Einflüsse von intraluminalen Faktoren	34
1.3.1.4.1. Magensäure	34
1.3.1.4.2. Galle	35
1.3.1.4.3. Fett	35
1.3.1.4.4. Protein	36
1.3.1.4.5. Kohlenhydrate	37
1.3.1.4.6. Ca^{++}	38
1.3.1.4.7. Lokalisation und Art möglicher Rezeptoren	38
1.3.1.5. Hemmende Einflüsse	39
1.3.2. Bisheriger Kenntnisstand zur Langzeit-Adaptation des exokrinen Pankreas	43
1.3.2.1. Fett	43
1.3.2.2. Protein	44
1.3.2.3. Kohlenhydrate	45
1.3.3. Elementardiät und exokrine Pankreassekretion	
1.3.3.1. Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen	
1.3.3.1.1. Unmittelbare Steuerung	47
1.3.3.1.2. Langzeit-Adaptation	49
1.3.3.2. Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen	50
1.3.3.2.1. Unmittelbare Steuerung	50
1.3.3.2.2. Langzeit-Adaptation	51
1.4. <u>Überlegungen, die zur vorliegenden Arbeit geführt haben</u>	52

	Seite
2.	<u>METHODIK UND PROBANDEN</u>
2.1.	Auswahl der Probanden 53
2.2.	Das Diätprotokoll 53
2.3.	Untersuchte Blutparameter 53
2.4.	Der Pankreozymin/Sekretin-Test 56
2.5.	Das enterale Ernährungssystem 59
2.6.	Zusammensetzung und Applikationsmodus der verwendeten Elementardiät 61
2.7.	Das Tagesprotokoll 63
2.8.	Fragebogen zur Compliance der Probanden 64
2.9.	Statistische Methode 65
3.	<u>ERGEBNISSE</u>
3.1.	Auswertung des Diätprotokolls 66
3.2.	Blutparameter 68
3.3.	Pankreozymin/Sekretin-Test 75
3.4.	Auswertung des Tagesprotokolls 80
3.5.	Auswertung des Compliance-Fragebogens 91
4.	<u>DISKUSSION</u> 94
4.1.	Auswirkung der enteralen Ernährung auf die Pankreassekretion 94
4.2.	Akzeptanz der enteralen Ernährung und Auswirkung auf Serumparameter 105
5.	<u>LITERATUR</u> 112
6.	<u>ANHANG</u>
6.1.	Arbeitsanleitung für die angewendeten Enzym-Assays 130
6.1.	Der Compliance-Fragebogen 138
7.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u> 144

1. EINLEITUNG

1.1. Parenterale Ernährung

1.1.1. Geschichte

Erste Berichte von Überlegungen, Flüssigkeiten intravenös zu applizieren, gehen auf das Jahr 1659 zurück, als Sir Christopher Wren (GRANT, 1980) postulierte, es sei grundsätzlich möglich, jede Flüssigkeit in die Kreislaufgefäße einzubringen. Boyle bewies ein Jahr später diese Hypothese, indem er Hunden Opium intravenös (i.v.) applizierte (LEE, 1974). Wren, Scotus und Courten (GRANT, 1980) setzten die Versuche an Hunden fort und applizierten Wein, Alkohol und Öl.

Diese Versuche wurden erstmals von dem schottischen Landarzt Latta auf den Menschen übertragen, indem er Cholerakranken eine Salz-Lösung intravenös verabreichte (LEE, 1974). Bestätigt wurde diese Methode von BIEDLE und KRAUSE (1896), die erfolgreich eine Glukose-Lösung beim Menschen infundierten.

Ohne Eiweiß- und Fett-Lösungen war jedoch die für viele Erkrankungen angestrebte vollständige Ernährung noch nicht zu erreichen. Deshalb wurde zusätzlich mit der Gabe von Protein-Konzentraten experimentiert, was jedoch wegen damals nicht beherrschbarer allergischer Reaktionen abgebrochen werden mußte. Stattdessen wurden Versuche mit Protein-Hydrolysaten des Caseins, Lactalbumins und Fibrins durchgeführt. Die Aminosäure-, Di- und Tripeptid-Lösungen zeigten ebenso wie ihre Weiterentwicklung, die von SCHOHL et al. (1940) erstmalig angewendeten synthetischen kristallinen Aminosäure-Lösungen, kaum noch Nebenwirkungen.

Die parenterale Applikation von Fetten war zunächst ebenfalls mit starken Nebenwirkungen behaftet. Nachdem 1957 Fett-Emulsionen aus Baumwollsaamenöl zur intravenösen Applikation eingeführt worden waren, beschrieben verschiedene Autoren in der Folgezeit immer wieder ein sogenanntes Überladungssyndrom (z. B.: VELA et al., 1965). Dieses Syndrom ist charakterisiert durch das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese, einer Anämie sowie hepato-zellulärer Schäden mit Ablagerungen von Fett-Pigment. SCHOLLER (1968) konnte zeigen,

daß die Akkumulation von Fett-Emulsionen im Retikulo-endothelialen System (RES) von der Größe und Zusammensetzung der Fett-Partikel abhängt. Er empfahl, in der Klinik nur Emulsionen anzuwenden, deren Partikel wie die Chylomikronen nicht durch das RES - insbesondere durch Kupfer'sche Sternzellen in der Leber - phagozytiert werden. Eine Lösung, die dieser Empfehlung entsprach, war eine 10%ige Sojabohnenöl-Fett-Emulsion (EDGREN et al., 1967, HANSEN et al., 1976). Unter Anwendung von Fett-Emulsionen auf der Basis von Sojabohnenöl wurden die Symptome des Überladungssyndroms nicht mehr beobachtet (BERGSTROM et al., 1972, WRETLIND, 1972).

Neben den Proteinen und Fetten ist die Glucose die wichtigste Substanz der parenteralen Ernährung. HELFRICK und ABELSON (1944) berichteten erstmalig von der Infusion einer hypertonen Lösung bei einem 5 Monate alten Kind. Sie enthielt 50 % Glucose und 10 % Caseinhydrolysate und wurde über eine Knöchelvene infundiert. Der kalorische Status des Kindes besserte sich eindrucksvoll unter dieser Therapie. Die auftretende Thrombophlebitis zwang allerdings zum Abbruch der Therapie.

Erst mit der Entwicklung zentral-venöser Katheter, die über die V. subclavia in die V. cava superior gelegt werden konnten, wurde die Thrombophlebitis vermieden und die langfristige Applikation hypertoner Glukose-Lösungen ermöglicht. Im Jahre 1968 zeigten DUDRICK et al., beim Hund und beim Menschen, mit Hilfe dieser Kathetertechnik, daß die langfristige Anwendung einer Lösung aus 25 % Glucose und 5 % Aminosäuren zu einer positiven Stickstoffbilanz führt und normales Wachstum ermöglicht. Diese Arbeit erneuerte das Interesse an der Anwendung der totalen parenteralen Ernährung (TPE) in der Therapie verschiedener Krankheitsbilder.

1.1.2. Heutiger Stand

Mit der Weiterentwicklung der Infusionsbestecke und -materialien, der Infusionslösungen und der Punktionstechniken ist bei allen Patienten in jedem Fall der Notwendigkeit eine parenterale Ernährung über längere Zeit möglich. Als Indikationen hierfür gelten im Bereich

gastrointestinaler Erkrankungen u. a. stenotischer und paralytischer Ileus, Pankreatitis, fulminant verlaufender M. Crohn, akuter Schub der schweren Colitis ulcerosa, chronisches Erbrechen und anhaltende Diarrhoen.

Auf zwei besondere Aspekte der parenteralen Ernährung soll an dieser Stelle kurz eingegangen werden: der parenteralen Ernährung zu Hause (PEH) und der Langzeit-Parenteral-Ernährung (LPE).

Das Konzept der PEH wurde von JEEJEEBHOY (1973) eingeführt. Die Patienten, die dieser Behandlung zugeführt werden, stellen ein relativ kleines Kollektiv dar. Mit Hilfe eines Katheters nach BROVIAC (1973) wird dabei ein dauerhafter zentral-venöser Zugang geschaffen, über den mit einer tragbaren Infusionspumpe Nährlösungen infundiert werden können. Der hohe pflegerische und finanzielle Aufwand (ca. 100,-- DM bis 200,-- DM pro Tag) schränkt die Anwendung auf besondere Fälle ein.

Zur LPE wurde von JARNUM et al. (1981) eine retrospektive Studie vorgelegt, die über die Erfahrungen mit 70 Patienten über einen Zeitraum von 13 Jahren berichtet. Die meisten der behandelten Patienten wiesen ein Kurzdarmsyndrom nach Darmresektion bei M. Crohn und Colitis ulcerosa oder nach Mesenterialinfarkt auf. Die LPE wurde definiert als eine kontinuierliche parenterale Ernährung, die länger als 1 Monat durchgeführt wurde. Das Mittel der Dauer parenteraler Ernährung lag in dieser Studie bei 4,5 Monaten, in einem Fall wurde die Ernährung über 63 Monate fortgeführt. Außer einem durch Substitution leicht zu behebbenden Zink- und Calciummangel traten keine metabolischen Störungen auf.

1.1.3. Komplikationsmöglichkeiten

Für das oben beschriebene Kollektiv wurden von LADEFOGED et al. (1981) Ergebnisse zur Häufigkeit von katheterbedingten Infektionen publiziert. 203 zentrale Venenkatheter wurden gelegt, davon waren 52 BROVIAC-Katheter und 151 "Intracaths", d. h. zentral-venöse Zugänge. In 12 % der Punktionen der V. subclavia kam es zu einem

Pneumothorax und/oder zu einem subkutanen Emphysem. 48 Episoden einer Kathetersepsis traten bei 27 Patienten auf, ein Patient verstarb daran. Eine katheterinduzierte Thrombose mit dem Verschuß einer zentralen Vene konnte phlebographisch in 35 Fällen bei 25 Patienten (52 %) nachgewiesen werden. Ein Totalverschuß einer zentralen Vene trat in 14 Fällen (27 %) auf; bei einem Patienten war dabei die V. cava inferior betroffen. Die BROVIAC-Katheter zeigten insgesamt eine geringere Komplikationsrate. Eine Korrelation zwischen Katheterliegedauer und Komplikationsrate konnte nicht gezeigt werden.

Diese Quote von Komplikationen konnte von SNYDMAN et al. (1982) in einer prospektiven epidemiologischen Studie bezüglich der katheterbedingten Infektionen bestätigt werden. Bei 100 gelegten zentral-venösen Kathetern wurden 12 Infektionen beobachtet; 7 davon waren lokale Infektionen, in 5 Fällen trat eine Sepsis auf.

Neben den oben beschriebenen Komplikationen werden in der Literatur vielfältige andere, wenn auch seltene, Nebenwirkungen der parenteralen Ernährung angeführt. Zu ihnen gehören die versehentliche Punktion der A. subclavia, Katheterembolie, Luftembolie, Verletzung des Plexus brachialis, Hämomediastinum, Hydrothorax und Hydromediastinum (s. Tab. 1).

Zusammenfassend muß die parenterale Alimentation wie folgt bewertet werden: Zur Vermeidung von Infektionen ist eine sorgfältige Asepsis und Katheterpflege Voraussetzung. Die parenterale Ernährung ist damit eine pflegerisch aufwendige Therapie. Die hohen Anforderungen an Infusionsbestecke und -lösungen erklären ihre Kostspieligkeit, insbesondere die der speziellen Ernährungstechniken, wie der parenteralen Ernährung zu Hause. Außerdem lassen sich auch bei sorgfältigstem Vorgehen Komplikationen nicht immer vermeiden.



Autor	Burri 1976	Grant 1980	Ryan 1974	Blackett 1978	Heberer et al. 1982
Untersuchungstyp	retrospektiv	retrospektiv	prospektiv	prospektiv	prospektiv
Patientenzahl	1098	456	200	77	117
Pneumothorax	9 (0,8 %)	6 (1,3 %)	6 (3,0 %)	2 (2,6 %)	0
Infusothorax	0	0	1 (0,5 %)	0	1 (0,7 %)
Arterienverletzung	11 (1,0 %)	9 (2,0 %)	1 (0,5 %)	3 (3,9 %)	0
Plexusläsion	0	1	2 (1,0 %)	0	0
Thrombose	15 (1,4 %)	8 (1,8 %)	8 (4,0 %)	8 (10,4 %)	2 (1,4 %)
Luftembolie	0	1	0	0	0
Katheterembolie	0	1	0	0	1 (0,7 %)
Summe	35 (3,2 %)	26 (5,7 %)	18 (9 %)	13 (16,9 %)	4 (3,4 %)

Tabelle 1: Komplikationen zentraler Venenkatheter (nach HEBERER, 1982)

1.2. Enterale Alimentation

1.2.1. Geschichte

Bereits 1907 zog Emil Fischer die Möglichkeit der vollständigen Ernährung des Menschen durch synthetische Nährstoffe in Betracht. Erst 1949 wurde diese Idee durch ROSE wieder aufgegriffen, der zunächst im Tier- und anschließend im Humanexperiment ein normales Wachstum und eine positive Stickstoffbilanz unter der Ernährung mit Aminosäuregemischen anstelle regulärer Proteine zeigen konnte. In den 50iger Jahren wurden besonders von WINITZ, GREENSTEIN und BIRNBAUM eine Fülle von Tierexperimenten mit chemisch definierten Diäten durchgeführt. Besonders GREENSTEIN et al. (1957) konnten im Rattenexperiment zeigen, daß drei Generationen dieser Versuchstiere, unter der Ernährung mit einer chemisch definierten Diät als ausschließlicher Nahrung, ungestörtes Wachstum sowie normale Reproduktion und Laktation zeigten.

In diesen Zeitraum fällt auch die erste Anwendung flüssiger Diäten und die Applikation derselben über Sonden.

Mit den in den Tierexperimenten gewonnenen Daten wuchs das Interesse an der Anwendung chemisch definierter Diäten beim Menschen. Besonderen Nachdruck erhielt dieses Anliegen durch das Raumfahrtprogramm der NASA, die für die bemannten Raumflüge eine Ernährung benötigte, deren Anforderungen von der Elementardiät, darunter versteht man eine vollbilanzierte hochaufgeschlossene Nahrung, die komplett resorbiert wird, erfüllt wurde (WINITZ et al., 1965).

WINITZ et al. legten 1970 die Ergebnisse einer grundlegenden Studie über 24 gesunde freiwillige Versuchspersonen vor, die 22 Wochen lang kontinuierlich mit einer Diät ernährt wurden. Dabei wurden verschiedene physiologische und metabolische Parameter bestimmt und eine genaue Bewertung der nutritiven Effizienz der eingesetzten Diät vorgenommen. Die eingesetzte Elementardiät wies eine Energiedichte von 2,7 kcal/ml auf. Sie enthielt 18 kristalline Aminosäuren, wasser- und fettlösliche Vitamine, Glucose und essentielle Fettsäuren und damit grundsätzlich alle Komponenten, die auch die aktuellen Elementardiäten charakterisieren. Im Durchschnitt nahmen die Probanden täglich 2900 kcal zu sich. Alle Versuchspersonen wiesen eine

ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz auf. Es trat ein initialer Gewichtsverlust auf, der von den Autoren mit der verminderten Stuhlmenge bei dieser ballaststofffreien Diät erklärt wird. Außerdem kam es zu einer Abnahme der Serum-Cholesterin-Spiegel. Damit konnte gezeigt werden, daß mit Hilfe einer Elementardiät eine effiziente Nahrungssubstitution auch über längere Zeiträume ohne Nebenwirkungen möglich ist.

1.2.2. Heutiger Stand

Die heute erhältlichen Diäten lassen sich in drei Gruppen einteilen: Einfache nährstoffdefinierte Diäten, modifizierte nährstoffdefinierte Diäten und chemisch definierte Diäten.

Die einfache nährstoffdefinierte Diät (NDD), oder Formeldiät, ist eine industriell gefertigte, standardisierte und vollbilanzierte Diät, das heißt, die zugeführte Nährstoffmenge ist definiert und bei alleiniger Zufuhr wird ein physiologischer Stoffwechsel garantiert. Da das Nährstoffgemisch nicht in monomolekularer Form vorliegt, ist eine uneingeschränkte Absorptionskapazität des Darmes und ein normales enterales Stoffwechselverhalten Voraussetzung für den Einsatz der Diät. Der wesentliche Unterschied der einfachen nährstoffdefinierten Diät zur normalen Kost ist ihre Sondengängigkeit.

Die modifizierte nährstoffdefinierte Diät (mod.NDD) kommt bei Patienten mit eingeschränkter Verdauungsleistung zur Anwendung. Sie ist gekennzeichnet durch Lactosefreiheit und einen hohen Anteil an mittelkettigen Triglyceriden (MCT). Lactosefreiheit der Diät ist erforderlich, da bei 0,5 - 10 % der gesunden mitteleuropäischen Bevölkerung die Lactase ein die Verdauungsleistung limitierendes Enzym ist und dieser Prozentanteil bei Mangelernährung als sekundäre Lactoseintoleranz noch zunimmt (ROTHAUVE et al., 1972). MCT-Fette werden unabhängig von Lipasen und Triglyceridresynthese am Darmepithel resorbiert (SCHLIERF et al., 1979) und sollten daher bei Patienten, deren Fettverdauung aufgrund einer eingeschränkten Verdauungsleistung insgesamt gestört ist, die langkettigen Fettsäuren ersetzen.

Die chemisch definierte Diät (CDD), oder auch Elementardiät, ist eine Kost, bei der die einzelnen Bausteine aus monomolekularen synthetischen Einzelkomponenten bestehen. Für ihre Resorption sind die Enzyme des exokrinen Pankreas nicht notwendig. Ein Nachteil dieser Elementardiäten liegt in ihrer geringen geschmacklichen Akzeptanz und der hohen Osmolarität (bis zu 900 mosmol/l).

Diese Nachteile konnten durch die Entwicklung der Elementardiäten der 2. Generation, den Peptiddiäten, zum Teil gebessert werden. Nachdem MATTHEWS et al. (1975) zeigen konnten, daß Oligopeptide, die 2 oder 3 Aminosäuren enthielten, zum Teil besser resorbiert werden als die monomeren L-Aminosäuren, nutzte man diesen Sachverhalt für die Herstellung der Peptiddiäten. Sie weisen eine bessere Resorbierbarkeit auf und führen zu einer geringeren osmotischen Belastung (bis 450 mosmol/l). Die in dieser Untersuchung verwendete Diät gehört zur 2. Generation der Elementardiäten. Daneben werden Elementardiäten für den Einsatz bei besonderen Stoffwechselsituationen wie Nieren- und Leberinsuffizienz angeboten.

Es bestehen verschiedene Möglichkeiten der enteralen Applikation von Sondendiäten. Die wohl gebräuchlichste stellt die naso-gastrale Verweilsonde dar. Sie ist 75 cm lang und besitzt einen Durchmesser von 10 - 18 Charrière. Die Mehrzahl dieser Sonden sind aus Polyvinylchlorid (PVC) hergestellt, dem sogenannte Weichmacher zugesetzt sind, die nach wenigen Tagen in die Umgebung abgegeben werden und zu einer Härtung der Sonden führen. Mit diesen Veränderungen sind die bisher beschriebenen Fälle von Ulcerationen und Perforationen erklärlich (FUCHS et al., 1981). Sonden dieser Art sind daher nur bei Liegezeiten von wenigen Tagen vertretbar.

Für die langfristige enterale Ernährung geeignet sind filiiforme Dünndarmsonden. Sie sind 125 cm lang, besitzen einen Außendurchmesser von 1,4 - 3,0 mm und werden naso-duodenal oder naso-jejunal gelegt. Sie bestehen aus Polyurethan oder Silikonkautschuk, einem Material, das auch bei langen Liegezeiten seine Eigenschaften nicht verändert. Aufgrund der hohen Flexibilität ist ein aktives Legen dieser Sonden nur mit Hilfe von Mandrins möglich. Die Sonde kann auch durch den Einsatz eines Endoskops in den Dünndarm eingebracht

werden. Daneben werden Dünndarmsonden angeboten, die mit Hilfe von Metallgewichten oder einem luft- bzw. wassergefüllten Ballon von der Magenperistaltik in den Dünndarm transportiert werden.

Bei Patienten, die sich einer Laparotomie unterziehen müssen und über einen längeren postoperativen Zeitraum enteral ernährt werden, ist die Ernährung über eine Katheterjejunostomie möglich. Diese 1954 erstmals beschriebene und von DELANY et al. (1977) verbesserte Methode zeichnet sich durch eine relativ geringe Patientenbelastung, der Möglichkeit der unmittelbaren postoperativen enteralen Ernährung und dem Fehlen von zentral-venösen Katheterkomplikationen aus. Dabei wird eine Kanüle so in eine Jejunumschlinge eingebracht, daß ein 6-8 cm langer submuköser Tunnel entsteht, in den der Katheter eingelegt wird. Dies dient der Vermeidung eines Refluxes von Jejunuminhalt. Anschließend wird die entsprechende Darmschlinge an das parietale Peritoneum fixiert, wobei die Sonde durch die Bauchdecke geführt wird, an der sie zusätzlich durch eine Haftplatte befestigt wird.

Die Applikation der Elementardiät sollte bis auf wenige Ausnahmen intraduodenal oder intrajejunal erfolgen. Die intragastrale Applikation ist wegen möglicher Aspiration abzulehnen. Außerdem konnten BURY et al. (1974) zeigen, daß Elementardiäten gegenüber einer Normalkost die Magenentleerung bei intragastraler Bolus-Gabe um 30-60 Minuten verlängern.

Neben dem Applikationsort sind auch die Kontinuierlichkeit und Menge der Nährstoffanflutung entscheidend für die Resorption der Elementardiät und das Auftreten von Diarrhoen. Die Kontinuierlichkeit ist lediglich durch eine pumpenassistierte Applikation gewährleistet, welche daher der schwerkraftgesteuerten Applikation vorzuziehen ist (DOBBIE et al., 1976). JONES et al. (1980) konnten an einem Kollektiv von gastroenterologisch erkrankten Patienten zeigen, daß die Häufigkeit von Diarrhoen und abdominalen Beschwerden gesenkt wurde, nachdem statt Applikation per Schwerkraft die pumpengesteuerte Infusion eingeführt worden war.

1.2.3. Indikation bei Erkrankungen mit normaler Nahrungsassimilation

Als Indikationen für die enterale Ernährung sind alle bestehenden oder zu erwartenden Mangelernährungszustände eines Patienten zu nennen. Dabei sind als Kontraindikationen die akute Pankreatitis, Ileus und akutes Abdomen zu nennen.

Möglich ist die enterale Ernährung besonders bei relaxierten Beatmungspatienten, bewußtlosen Patienten, Tumorpatienten, Patienten mit Anorexia nervosa und Patienten mit Stenosen in Speiseröhre und Magen. Am Beispiel von Tumorpatienten allgemein und speziell bei Patienten mit Ösophaguskarzinom sollen die prinzipiellen Zusammenhänge aufgezeigt werden.

1.2.3.1. Tumorpatienten

Onkologische Patienten bieten bei stationärer Aufnahme häufig das Bild einer ausgeprägten Tumorkachexie. Hier besteht die Möglichkeit, die Patienten durch die Gabe einer Elementardiät präoperativ in eine anabole Stoffwechsellage zu versetzen und damit die peri- und postoperativen Komplikationen zu verringern. Viele der Tumorpatienten müssen sich einer Chemotherapie bzw. einer Strahlentherapie unterziehen. Die Strahlentherapie verursacht Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und Malabsorption von Kohlehydraten, Fetten und Proteinen, die als akute Strahlenenteritis bekannt sind. HUGON et al. (1972) konnten an Mäusen zeigen, daß eine oral verabreichte Elementardiät strahlenbedingte intestinale Läsionen vermindert. BOUNOUS et al. (1975) konnten dies auch beim Menschen bestätigen. Ebenso wie bei der Strahlentherapie wird den Elementardiäten auch bei der Chemotherapie ein protektiver Effekt am Darm zugeschrieben. Für das Zytostatikum 5-Fluoruracil ist beim Menschen das Ausmaß rektaler Epithelläsionen unter der Applikation einer Elementardiät geringer als unter normaler Ernährung (BOUNOUS et al., 1971). Die direkte Beeinflussung von Tumorwachstum durch Elementardiäten konnte bisher nicht gezeigt werden.

1.2.3.2. Spezialfall Ösophaguskarzinom

Beim Ösophaguskarzinom kommt es häufig zu einer Einschränkung der Nahrungsaufnahme durch die Ösophagusstenose; dies stellt neben der Tumorkachexie eine zweite wesentliche Ursache für die Unterernährung der Patienten dar. Aus diesem Grunde bietet sich in diesem Fall die enterale Ernährung in besonderem Maße an, zumal die filiformen Ernährungssonden in den meisten Fällen leicht durch das Restlumen der Speiseröhre vorzuschieben sind. Einerseits vergrößert die Elementardiät durch die oben beschriebenen Eigenschaften die Toleranz des Patienten gegenüber einer Strahlentherapie und ermöglicht andererseits bei Operabilität eine Verbesserung des präoperativen Ernährungsstatus und damit eine Reduktion der Operationskomplikationen. DOBBIE et al. (1977) berichten über ein Kollektiv von 14 Ösophaguskarzinompatienten, die unter progressivem Gewichtsverlust und zunehmender Dysphagie litten. Durch eine pumpenassistierte enterale Applikation einer Elementardiät kam es während einer Strahlentherapie zu deutlichen Steigerungen der Körpergewichte und einer Verbesserung der subjektiven Befindlichkeit.

1.2.4. Indikation bei Erkrankungen mit eingeschränkter Nahrungsassimilation

Neben den oben beschriebenen Erkrankungen mit intakter Nahrungsassimilation besteht in besonderer Weise auch bei Erkrankungen mit eingeschränkter Nahrungsassimilation eine Indikation zur enteralen Ernährung. Hierzu gehören chronisch-entzündliche Darmerkrankungen - auch bei Ausbildung enterokutaner Fisteln -, Kurzdarmsyndrom und chronische Pankreatitis.

1.2.4.1. M. Crohn

Der M. Crohn ist gekennzeichnet durch einen chronisch-rezidivierenden Verlauf, bei dem es als Folge der ausgeprägten Malabsorption zu einer Mangelernährung mit negativer Stickstoffbilanz kommen kann. Hier kann der Einsatz einer Elementardiät das Fortschreiten des Ver-

lustes an Körpergewicht verhindern und eine Gewichtszunahme erreichen. GOODE et al. (1976) zeigten bei 8 Patienten, die im Durchschnitt 30 % ihres normalen Körpergewichts verloren hatten, daß bei einer Langzeit-Ernährung mit einer Elementardiät von bis zu 360 Tagen eine Zunahme des Körpergewichts bis auf das Normalgewicht erreicht werden konnte.

Die Elementardiät eignet sich auch zum kurzfristigen Einsatz in der akuten Phase des M. Crohn. O'MORAIN et al. (1980) untersuchten bei 27 Patienten mit einem akuten Schub eines M. Crohn die Auswirkungen der ausschließlichen Applikation einer Elementardiät über 4 Wochen. Am Ende der Behandlungszeit war bei allen Patienten eine Verbesserung klinischer und biochemischer Parameter eingetreten. Innerhalb von 2 Wochen besserten sich Abdominalschmerzen und Frequenz der Diarrhoen. Das Körpergewicht nahm zu und erreichte normale Werte, ebenso wie Serum-Albumin und Hämoglobin; dabei war eine Reduktion der Blutsenkungsgeschwindigkeit zu verzeichnen. Sechs Monate nach Abschluß der Behandlung befanden sich noch immer 18 von 24 Patienten in der Remissionsphase. Ähnliche Ergebnisse konnten VOITK et al. (1973a) und ROCCHIO et al. (1974a) zeigen.

Eine durch den M. Crohn bedingte Mangelernährung führt bei Kindern und Jugendlichen häufig zu einer Wachstumsverzögerung. MORIN et al. (1980 und 1982) ernährten 10 pädiatrische Patienten im Alter von 8 - 19 Jahren über 3 Wochen mit einer Elementardiät. Alle Patienten erreichten eine klinische Remission. Das Körpergewicht stieg im Mittel um 3,5 kg an, die Serum-Transferrin-Konzentration und der mittlere Prozentsatz der T-Lymphozyten stiegen an. Der mittlere Aktivitäts-Index der Erkrankung sank von 307 auf 69.

Neben der Erzielung einer positiven Stickstoffbilanz mit Gewichtszunahme sind die Elementardiäten geeignet den Verlauf von Komplikationen des M. Crohn wie intestinale, anale und rektale Fisteln und Fissuren günstig zu beeinflussen. ROCCHIO et al. (1974b) berichteten von der Reduktion der Fistel-Absonderungen mit folgender Abheilung unter der Applikation einer Elementardiät. Eine wahrscheinliche Erklärung für diesen Effekt ist die Ballaststoffarmut der Elementardiät mit der Produktion von nur geringen Stuhlmengen und damit einer Ruhigstellung der betroffenen Darmabschnitte. Daneben reduziert die

Elementardiät die Magensäure-Sekretion (BURY et al., 1974) und möglicherweise auch die Pankreas-Sekretion (VIDON et al., 1978), was ebenfalls als ein Faktor für die Abheilung von Fisteln angesehen wird.

Von verschiedenen Autoren wurde der Elementardiät über die Verbesserung der Ernährungssituation hinaus ein ursächliches Wirkungsprinzip in der Behandlung des M. Crohn zugeschrieben (VOITK et al., 1973a, LOGAN et al., 1979). Während in ersten Untersuchungen eine Reduktion der bakteriellen Flora nach Ernährung mit Elementardiäten gefunden wurde (WINITZ et al., 1970b), ergaben spätere Analysen lediglich eine Änderung des bakteriellen Spektrums (CROWTHER et al., 1973, BOUNOUS et al., 1974). Diese Änderung der intestinalen Flora wurde hypothetisch mit einer Remission der Erkrankung in Verbindung gebracht.

Elementardiäten haben die Eigenschaft, die Gallensäure-Sekretion zu verringern. PANAYIOTIDES et al. (1979) konnten nach einer 3stündigen Applikation einer Elementardiät bei Gesunden eine Reduktion des Gallensäure-Gehalts im Duodenalsaft um 12 % nachweisen. Die Gallensäuren ihrerseits zeigten im Tierexperiment eine Beeinflussung des Zell-Turnovers im Dünndarm (RAICHT et al., 1975). Auch dieser Zusammenhang kommt als mögliche Ursache für die Wirkung der Elementardiät in der Behandlung des M. Crohn in Frage.

Einzelne klinische Befunde geben Veranlassung, für die Genese des M. Crohn einen immunologischen Mechanismus anzunehmen. So ist z. B. eine Antikörper-Bildung gegen Nahrungsproteine mit einer Immunkomplex-Entstehung in der Mukosa denkbar, wodurch die Schleimhautschädigung verursacht wird. Das Fehlen von Nahrungsproteinen während der Applikation einer Elementardiät könnte eine weitere Erklärung für die Besserung der Symptome sein (O'MORAIN et al., 1980).

Keiner der drei angesprochenen Mechanismen ist allerdings bewiesen worden. Auch für die klinische Routine steht noch nicht sicher fest, ob Elementardiäten in der Lage sind, ebenso wie hochdosierte Steroide einen akuten Schub des M. Crohn wirksam zu beeinflussen. Bisherige Untersuchungen zu dieser Frage weisen zu geringe Fallzahlen auf. In der Bundesrepublik wird derzeit die Wirksamkeit der Elementardiät beim akuten Schub des M. Crohn in einer multizentrischen

prospektiven Studie überprüft. Das Ergebnis steht noch nicht fest.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Elementardiät geeignet ist, die Mangelernährung der Patienten mit M. Crohn deutlich zu bessern. Ebenso ist eine günstige Beeinflussung des akuten Krankheitsschubs und möglicher Komplikationen wie intestinaler und analer Fisteln beobachtet worden. Der Wirkungsmechanismus ist dabei noch ungeklärt. Die Änderung der intestinalen Flora, die Senkung der biliären Exkretion und eine Allergenfreiheit der Elementardiät sind mögliche Ursachen für die beobachtete Wirkung. Die Wirksamkeit der Therapie des M. Crohn mit Elementardiäten im Vergleich zu anderen Therapieformen ist zur Zeit in der Prüfung.

1.2.4.2. Das Kurzdarmsyndrom

Das Kurzdarmsyndrom entsteht nach ausgedehnter Dünndarmresektion. Diese kann notwendig sein, wenn ein ischämisches Ereignis, beispielsweise als Folge eines Mesenterialinfarkts oder eines Volvolus, am Dünndarm stattgefunden hat. Ein Tumor des Dünndarms oder ein M. Crohn können ebenfalls Ursachen für eine derartige Dünndarmresektion sein. Das Kurzdarmsyndrom ist in der unmittelbaren postoperativen Phase gekennzeichnet durch schwere Diarrhoen, Steatorrhoen, Flüssigkeits- und Elektrolytentgleisungen und Gewichtsverlust. Diese Phase macht häufig eine künstliche Ernährung notwendig. Unter der Nahrungszufuhr folgt dann das Stadium der funktionellen und strukturellen Adaptation. Dies ist gekennzeichnet durch Verlängerung der Zotten, Verdickung der Darmwand, Verlangsamung der Motilität und damit Verlängerung der Transitzeit, sowie durch Steigerung der Absorption (WESER, 1971). VOITK et al. (1975) prüften an Ratten, denen 85 % des Dünndarms reseziert worden war, die postoperative Anwendung einer Elementardiät im Vergleich zu normaler Nahrung. Es konnte dabei gezeigt werden, daß die Elementardiät der normalen Nahrung bezüglich der Verbesserung des Körpergewichts überlegen war. Die Elementardiät erwies sich nicht überlegen in der Induktion der adaptativen Vorgänge, die von beiden Nahrungsformen in gleichem Maße hervorgerufen wurden.

NELSON et al. (1978) konnten im Gegensatz zu diesen Ergebnissen positive Auswirkungen einer Elementardiät auf die Adaptation des

Dünndarms bei Ratten nachweisen. Sowohl nach einem wie auch nach 3 Monaten zeigten die Versuchstiere, die eine Elementardiät erhalten hatten, eine deutliche Abnahme der Kryptentiefe und eine Zunahme der Zottenhöhe gegenüber dem Normalkollektiv. Die Autoren vermuten, daß dies durch eine verlängerte Lebenszeit der Enterozytenpopulation bei Ernährung mit einer Elementardiät bedingt sei.

Die Annahme, daß die Elementardiäten beim Menschen die Adaptation des Dünndarms stärker als normale Nahrung begünstigen, konnte bisher ebenfalls nicht belegt werden. VOITK et al. (1973b) verabreichten 8 Patienten mit Kurzdarmsyndrom nach einer initialen parenteralen Ernährung eine Elementardiät. Alle Patienten zeigten eine gute Gewichtszunahme und eine positive Stickstoffbilanz. Bei 4 Patienten wurde ein Zustand erreicht, der es erlaubte, sie auf eine normale Ernährung umzustellen.

CHRISTIE et al. (1975) berichten von der kontinuierlichen intra-gastralen Applikation einer Elementardiät bei zwei Säuglingen mit Kurzdarmsyndrom. Bei beiden mußte nach 3 bzw. 9 Monaten die anfängliche parenterale Ernährung wegen Komplikationen abgebrochen werden. Unter der Ernährung mit Elementardiäten kam es zu einer entwicklungsentsprechenden Gewichtszunahme mit positiver Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz.

Beide Arbeiten zeigen, daß eine erfolgreiche Ernährung mit Elementardiäten in einer frühen postoperativen Phase möglich ist, eine postoperative Atonie des Dünndarms trat dabei nicht auf. Der letztgenannte Befund steht in guter Übereinstimmung mit einer Untersuchung von WELLS et al. (1961), in der das zwangsläufige Auftreten einer postoperativen Dünndarmatonie in Frage gestellt wurde.

Somit zeigen die Untersuchungen beim Menschen, daß mit Hilfe der Elementardiäten eine ausreichende Ernährung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom möglich ist. Da Elementardiäten die Enzyme des exokrinen Pankreas und die Bürstensaum-Enzyme des Dünndarms nicht zur Resorption benötigen, können die Patienten trotz eines minimalen verbliebenen Dünndarmrestes adäquat ernährt werden. Daß es auch hier eine kritische Grenze gibt, jenseits derer die Resorptionsfläche nicht verkleinert werden kann, liegt auf der Hand. Ihre Größe ist bislang nicht ausgetestet worden.

Ein zusätzliches Argument für die frühe Einführung einer enteralen Ernährung beim Kurzdarmsyndrom ist darin zu sehen, daß das lumenale Nahrungsangebot Struktur und Funktion der Schleimhaut reguliert (FELDMANN et al., 1976, RIECKEN et al., 1977, WILLIAMSON et al., 1978). Die enterale Ernährung ist daher gerade beim Kurzdarmsyndrom der parenteralen Ernährung vorzuziehen. Theoretisch müßte sie mehr als normale Nahrung die adaptative Hypertrophie des Dünndarms induzieren (WESER, 1976). Allerdings ist dies für den Menschen nicht belegt.

1.2.4.3. Chronische Pankreatitis

Die mit der chronischen Pankreatitis einhergehende exokrine Pankreasinsuffizienz macht die Anwendung einer Elementardiät in zweifacher Hinsicht nützlich. Erstens benötigen die Patienten zur Resorption der Elementardiät keine Pankreasenzyme. Die Applikation der Elementardiät wird damit der durch die exokrine Pankreasinsuffizienz bedingten Verminderung der Pankreassekretion gerecht. Zweitens tolerieren Patienten mit chronischer Pankreatitis häufig die orale Nahrungsaufnahme schlecht und reagieren mit Abdominalbeschwerden und Anstieg der Serum-Amylase. Die Elementardiäten können in dieser Situation eine adäquate Ernährung gewährleisten, die beim Patienten keine Beschwerden auslöst. Einige Autoren erklären dies damit, daß die Elementardiät die Sekretion von Pankreasenzymen vermindert.

KEITH (1980) untersuchte drei Patienten mit chronischer Pankreatitis, die alle einer Pankreaticojejunostomie unterzogen worden waren. Dabei wurde ein T-Drain in den ductus pancreaticus eingelegt und durch die Jejunum-Anastomose und die vordere Bauchwand gelegt. Die Patienten mußten zunächst 2 Tage fasten und erhielten dann eine orale Flüssigkeitsnahrung. Anschließend wurde für weitere 2 Tage eine fettarme Elementardiät kontinuierlich intragastral appliziert. Während des gesamten Zeitraumes wurde das Pankreassekret gesammelt und die Bicarbonat- und Amylase-Konzentration bestimmt, sowie der Sekretionsdruck und das Volumen. Es konnte gezeigt werden, daß die

Applikation einer fettarmen Elementardiät alle gemessenen Parameter deutlich erniedrigt. Dabei erreichten die Werte ein Niveau, das dem des Fastens entsprach.

Es muß an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß verschiedene Autoren im Tierexperiment und beim Menschen zu anderen Ergebnissen kamen.

Als Folge einer chronischen Pankreatitis können Pankreaspseudozysten und Pankreasfisteln auftreten. Auch in der Behandlung von Pankreasfisteln erwiesen sich die Elementardiäten als hilfreich. VOITK et al. (1973c) erreichten bei 5 von 6 Patienten mit Pankreasfisteln eine positive Stickstoffbilanz, eine Zunahme des Gewichts und den spontanen Verschluß der Fisteln.

Eine weitere, wenn auch seltene, Anwendungsmöglichkeit der Elementardiät wird von BRADLEY et al. (1979) berichtet. Ein 13jähriges Mädchen, bei dem eine zystische Pankreasfibrose bestand, zeigte seit 3 Jahren keine Zunahme des Körpergewichts und des Längenwachstums. Die Patientin erlernte, sich abends eine nasogastrale Sonde zu legen, über die während der Nacht eine Elementardiät mit Hilfe einer Infusionspumpe kontinuierlich appliziert wurde. Dies geschah über einen Zeitraum von 10 Monaten. Das Körpergewicht nahm zu, und die Patientin wies ein Längenwachstum auf.

Die Zahl der Untersuchungen über den Einsatz von Elementardiäten bei Pankreaserkrankungen ist gering. Häufig handelt es sich um einzelne Fallbeschreibungen oder kleine Kollektive. Kontrollierte Studien über die Wirkung von Elementardiäten bei Pankreaserkrankungen stehen aus.

1.2.5. Komplikationsmöglichkeiten der enteralen Ernährung

Das Ausmaß der zu erwartenden Komplikationen einer enteralen Ernährung ist wesentlich geringer als das einer parenteralen Ernährung. Treten Komplikationen auf, so sind diese einfacher beherrschbar als die bei parenteraler Ernährung.

Zunächst ist die Gruppe der mechanisch bedingten Komplikationen zu nennen wie Verstopfung der Sonde, Reizung der Nasen- und Rachenschleimhaut und Aspiration. Der Verstopfung der Sonde kann durch regelmäßiges Spülen mit physiologischer Kochsalzlösung vorgebeugt werden, bei irreversibler Verlegung der Sonde muß diese ausgewechselt werden. Bei intragastraler Applikation ist in weniger als 1 % der Fälle eine Aspiration von Mageninhalt zu erwarten (HEYMSFIELD et al., 1979), was bei intraduodenaler bzw. intrajejunaler Applikation nicht auftreten kann. Deshalb wird letzteren der Vorzug gegeben.

Die Gruppe der gastrointestinalen Nebenwirkungen ist in der Mehrzahl durch die Osmolarität und den Applikationsmodus der Elementardiät bedingt. Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen, Abdominalkrämpfe und Diarrhoen treten mit einer Häufigkeit von 10-20 % auf (HEYMSFIELD et al., 1979). Übelkeit und Abdominalkrämpfe bis zu Dumping-ähnlichen Symptomen entstehen bei zu rascher Zufuhr der Elementardiät. Bei der Applikation größerer Mengen hyperosmolarer Lösungen in den Dünndarm kommt es zur Diffusion von Wasser aus der Mukosa in das Lumen des Dünndarms. Es resultieren osmotische Diarrhoen und intestinale Beschwerden (KAMINSKI, 1976). Niedrige Serum-Albumin-Konzentrationen lösen die gleichen Symptome aus. Um diese Symptome von vornherein zu vermeiden, empfiehlt es sich, die Osmolarität langsam zu steigern und die Elementardiät kontinuierlich zu applizieren. Die Diarrhoen können auch durch eine bakterielle Kontamination der Elementardiät verursacht sein.

Bei 10-15 % der Patienten kann es, ausgelöst durch das hohe Kohlenhydratangebot, zu Hyperglykämien und Glukosurie kommen. Ist die osmotische Diurese ausgeprägt und die Flüssigkeitszufuhr unzureichend, so ist das Entstehen einer hypertonen Dehydratation bis hin zum hyperosmolaren, nichtketotischen Koma möglich (RUSSELL, 1975). Die Hyperglykämie kann besonders bei bestehenden Grunderkrankungen

wie Diabetes mellitus und Pankreasinsuffizienz sowie bei einer laufenden Therapie mit Steroiden Schwierigkeiten bereiten. Regelmäßige Urin- und Blutzuckerkontrollen und gegebenenfalls eine Insulinsubstitution sind daher angebracht.

Allerdings sind bei enteraler Ernährung die Komplikationsmöglichkeiten durch Hyperglykämien deutlich geringer, denn McINTYR et al., (1965) fanden, daß beim Menschen enteral applizierte Glucose eine größere Insulinausschüttung bewirkt als parenteral applizierte. Dies ist besonders bei Patienten mit einer prädiabetischen Stoffwechsellage, die sich einer künstlichen Ernährung unterziehen müssen, von Bedeutung.

Eine Erklärung für diesen Sachverhalt findet sich in der Untersuchung von McARDLE et al. (1981). 24 Patienten wurden mit einer 25%igen Glukose-Lösung über 10 Tage künstlich ernährt; 12 Patienten erhielten die Lösung parenteral, bei 12 Patienten erfolgte eine enterale Gabe. In beiden Gruppen wurden normale Blutzucker-Konzentrationen gefunden. Während die Gruppe der enteral ernährten Patienten normale Serum-Insulin-Konzentrationen aufwiesen, waren diese bei der parenteral ernährten Gruppe erhöht, und zwar in stetiger Zunahme. Die Konzentrationen der freien Fettsäuren fielen unter der enteralen Ernährung nur gering ab, während sie unter parenteraler Ernährung nach 10 Tagen auf nicht mehr meßbare Werte abfielen. Die Autoren vermuten, daß durch die hohe Serum-Insulin-Konzentration die Lipolyse supprimiert wird und es dadurch zu keiner neuen Bildung von freien Fettsäuren kommt. Die unterschiedlichen Serum-Insulin-Konzentrationen werden dadurch erklärt, daß die Stimulation der Insulin-Sekretion unter enteraler Ernährung durch das gastrische inhibitorische Polypeptid (GIP) vermittelt wird und nicht durch direkte Stimulation der β -Zellen des Pankreas. Die hohe Glukose-Konzentration in der Portalvene gewährleistet eine Glucose/Insulin-Clearance in der Leber, die normale Serum-Insulin-Konzentrationen zur Folge hat. Bei parenteraler Zufuhr der Glucose ist die Insulin-Konzentration in der Portalvene dagegen nicht größer als im übrigen Kreislauf. Es besteht daher ein Insulinüberangebot an der Leberzelle, der Abbau des Insulins ist unvollständig, es resultieren erhöhte Serum-Insulin-Konzentrationen.

Bei 20-25 % der Patienten können geringe Ödeme ausgebildet werden (HEYMSFIELD et al., 1979). Meistens liegt dabei eine renale oder kardiale Grunderkrankung vor. Diese Nebenwirkung unterscheidet sich damit von der von YEUNG et al. (1979) beschriebenen extrazellulären Wasserretention unter parenteraler Applikation einer reinen Kohlenhydrat-Lösung. Diese ist möglicherweise dadurch verursacht, daß in Gegenwart erhöhter Insulin-Konzentrationen Glukose die Reabsorption von Natrium und Wasser in den Nierentubuli steigert (KOLANOWSKI, 1977).

Die Elementardiäten der 2. Generation enthalten ausreichende Mengen essentieller Fettsäuren, so daß der von HEYMSFIELD et al. (1979) noch als häufig bezeichnete Mangel an essentiellen Fettsäuren nicht mehr besteht.

Eine weitere Komplikationsmöglichkeit der enteralen Ernährung besteht in der versehentlichen intravenösen Applikation. Um den unter Umständen deletären Ausgang eines solchen Versehens zu vermeiden, sind einheitliche Anschlüsse enteraler Infusionssysteme, die mit Venenkathetern nicht kompatibel sind, Voraussetzung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die häufigsten Komplikationen Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoen, Hyperglykämien und Ödeme sind. Die enterale Ernährung weist damit weniger gravierende Nebenwirkungen auf als die parenterale Ernährung.

1.2.6. Akzeptanz der enteralen Ernährung

Der unangenehme Geruch und der schlechte Geschmack der Elementardiäten wird immer wieder von Patienten und Probanden bemängelt. Schon WINITZ (1970a) berichtet, daß Versuchspersonen sich weigerten, Elementardiäten zu sich zu nehmen. Vielfältige Versuche sind seither unternommen worden, diese Eigenschaften der Elementardiäten durch Aromastoffe und veränderte Zusammensetzung zu verbessern. YOUNG et al. (1975) wiesen darauf hin, daß solche Verbesserungen häufig mit einer Erhöhung der Osmolarität und einer Änderung des pH-Werts der Elementardiät einhergehen. Es gilt, daß je besser die geschmackliche Akzeptanz ist, um so weiter sich die Elementardiät von ihrer theoretisch optimalen Zusammensetzung entfernt.

Neben der Elementardiät gehören die Sonde und weitere zur kontinuierlichen enteralen Applikation notwendige Hilfsmittel zum Ernährungssystem. In den bisher vorliegenden Untersuchungen wurden diese Ernährungssysteme ausschließlich benutzt, um biochemische Fragestellungen oder die Anwendung von Elementardiäten bei verschiedenen Krankheitsbildern zu prüfen. Prospektive Untersuchungen, in denen die Vielfalt der technischen, psychischen und sozialen Beeinträchtigungen durch ein solches System untersucht wurde, liegen nicht vor.

KIEN et al. (1981) berichten lediglich von einem ambulanten Patienten, der kontinuierlich über eine Katheterjejunostomie ernährt wurde. Herausgestellt wurde der Gewinn an Bewegungsfreiheit durch das mobile Ernährungssystem, das eine normale berufliche Tätigkeit erlaubte. Welche Beeinträchtigungen im einzelnen durch ein solches ambulantes System verursacht werden, wird nicht erläutert.

PADILLA et al. (1979) legten eine Studie vor, in der die subjektive Beeinträchtigung durch eine Ernährung über eine Magensonde detailliert untersucht wurde. 30 Patienten, die wegen eines Tumors, einer Operation oder eines Unfalls per Sonde ernährt werden mußten, erhielten einen Fragebogen, in dem zu jedem Gesichtspunkt zwischen drei Graden von Beeinträchtigung gewählt werden konnte. Die stärkste

Beeinträchtigung war das Durstgefühl; es folgten "Fehlen des Geschmacks von Nahrung", "Appetit auf bestimmte Speisen" und "wunde Stellen in Nase und Rachen". Die geringste Beeinträchtigung verursachte die veränderte Konsistenz der Nahrung sowie ihr andersartiger Geruch. Verschiedene Bedingungen verringern jedoch die Vergleichbarkeit dieser Untersuchung mit dem oben angesprochenen Ernährungssystem. Die Applikation der Nahrung erfolgte intragastral und diskontinuierlich. Die Liegezeiten der Sonden schwankten zwischen 2 und 14 Tagen.

Über die psychologischen Aspekte parenteraler Ernährung legten PETEET et al. (1981) eine Untersuchung bei Tumorpatienten vor.

Insgesamt gilt für die enterale und parenterale Ernährung, daß bisher nur wenige Untersuchungen zur Frage der Akzeptanz einer künstlichen Ernährung durchgeführt worden sind.

1.3. Auswirkungen der enteralen Ernährung auf das exokrine Pankreas

1.3.1. Bisheriger Kenntnisstand zur unmittelbaren Steuerung der Sekretion des exokrinen Pankreas

1.3.1.1. Hormonale Einflüsse

Sekretin und Cholezystokinin, letzteres auch Pankreozymin genannt, sind die beiden Hormone mit der stärksten Stimulation des exokrinen Pankreas. Sekretin ist ein Polypeptid, das von sogenannten S-Zellen (small granule cells) in der Mukosa des oberen Dünndarms vor allem des Duodenums gebildet wird. Das Oligopeptid Cholezystokinin wird von sogenannten I-Zellen (intermediate granule cells) ebenfalls im oberen Dünndarm gebildet. Sekretin stimuliert die Sekretion eines wasser- und elektrolytreichen Sekrets (hydrokinetische Funktion), während Cholezystokinin die Enzymsekretion des Pankreas steigert (ekbolische Funktion) (DEBAS et al., 1973). Beide Hormone scheinen sich jedoch in ihrer Wirkung zu überlappen und zu potenzieren (MEYER et al., 1971).

Gastrin, das vorwiegend die Säuresekretion des Magens stimuliert, stimmt in seinem C-terminalen Pentapeptid mit Cholezystokinin überein. Diese Ähnlichkeit erklärt die Stimulation der Pankreassekretion nach Gastringabe (VALENZUELA et al., 1976).

Caerulein, ein weiteres dem Cholezystokinin ähnliches Peptid, wurde aus der Haut einer australischen Froschart (*Hyla caerulea*) isoliert und entfaltet ebenfalls eine Cholezystokinin-artige Wirkung am Pankreas (ANASTASI et al., 1968).

Daneben gibt es eine Gruppe von natürlich vorkommenden Peptiden, die keine strukturelle Verwandtschaft mit Cholezystokinin aufweisen. Sie wurden alle aus der Haut verschiedener Froscharten isoliert und nach ihnen benannt. Es handelt sich um Bombesin, Alytesin, Ranatensin und Litorin (ERSPARGER et al., 1973) sowie Physalaemin und Kassinin (ANASTASI et al., 1964). Alle stimulieren die Enzymsekretion des Pankreas. Die gleiche Wirkung entfaltet das aus den Speicheldrüsen eines Mittelmeeroctopus gewonnene Eledoisin (ERSPARGER et al., 1973).

Das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) ist strukturell mit dem Sekretin verwandt und hat eine schwache hydrokinetische Wirkung am Pankreas (DOMSCHKE et al., 1977). Eine physiologische Wirkung

ist jedoch fraglich.

Dem Somatostatin (CHARIOT et al., 1978), Glucagon (DYCK et al., 1970) und Calcitonin (SCHMIDT et al., 1971) werden eine Herabsetzung der ekbolischen und hydrokinetischen Funktion des exokrinen Pankreas zugeschrieben.

1.3.1.2. Wirkungsweise der Hormone

Die oben beschriebenen Hormone lösen eine Stimulation der Pankreassekretion aus. Dazu sind auf zellulärer Ebene Mechanismen nötig, durch welche die Reizübermittlung erfolgt. DOUGLAS (1968) prägte dafür erstmalig den Begriff des "stimulus-secretion-coupling". Ein Teil dieser Mechanismen konnte bereits aufgedeckt werden.

Nach einem Modell von GARDNER et al. (1979a) ist die erste Voraussetzung für den Ablauf intrazellulärer Reaktionen der Kontakt des Stimulus mit der Zelle. Er erfolgt über die reversible Bindung an einen Rezeptor, der an der äußeren Plasmamembran der Azinuszelle lokalisiert ist. Die Entwicklung radioaktiv markierter Peptide ermöglichte die direkte Messung der Interaktion von Peptid und Rezeptor und belegte die Existenz solcher spezifischer Rezeptoren (GARDNER et al., 1979 b).

Nach der Kopplung an den Rezeptor folgt eine von zwei möglichen intrazellulären Sequenzen:

1. die Zunahme der Konzentration des freien zytoplasmatischen Ca^{++} und einem damit einhergehenden Anstieg des zyklischen Guanosinmonophosphats (zyklo-GMP) (SCHULZ et al., 1980).
2. die Aktivierung von Adenylzyklase mit einem Anstieg des zyklischen Adenosinmonophosphats (zyklo-AMP) (SCHULZ et al., 1980).

Ausgehend von diesem Modell lassen sich die Sekretagoga in zwei Gruppen unterteilen: in solche, die eine intrazelluläre Zunahme von Ca^{++} verursachen - zu ihnen gehören Cholezystokinin, Acetylcholin, Caerulein, Gastrin, Bombesin, Litorin, Ranatensin, Alytesin, Physalaemin, Eledoisin und Kassinin - und solche, die einen Anstieg von zyklo-AMP auslösen wie Sekretin und VIP.

Nach neueren Untersuchungen wird der Ca^{++} -Anstieg in der Azinuszelle sowohl durch einen erhöhten Influx von extrazellulärem Ca^{++}

als auch durch eine Ca^{++} -Mobilisierung aus dem endoplasmatischen Retikulum und Elementen des Golgi-Apparats verursacht (DORMER et al., 1981).

KANNO et al. (1983a) zeigten am isoliert perfundierten Rattenpankreas, daß die sekretorische Antwort des Pankreas nach Cholezystokiningabe durch Entzug des extrazellulären Ca^{++} vollkommen unterdrückt werden konnte. Sie unterstrichen damit die Bedeutung des Ca^{++} als Trigger und Modulator der intrazellulären Vorgänge. Neben dem Ca^{++} scheinen andere Ionen wie Mangan und Kobalt eine Bedeutung für die Regulation dieser Abläufe zu haben (ARGENT et al., 1982).

Die Freisetzung der Proteine aus der Azinuszelle ist ein Vorgang, für den Adenosintriphosphat (ATP) als Energieträger nötig ist. Ebenfalls KANNO et al. (1981) konnten am isolierten Rattenpankreas zeigen, daß eine kontinuierliche Stimulation mit physiologischen Konzentrationen von Cholezystokinin eine Wirkung auf die Atmungskette in den Mitochondrien der Azinuszelle hat. Cholezystokinin induzierte dabei die chemische Reduktion von Cytochrom a, b und c mit einer Latenz von etwa 30 Sekunden. Nach 6 Minuten wurde dann ein deutlicher Anstieg der Enzymsekretion verzeichnet. Der gemessene Anstieg war eindeutig abhängig von der Konzentration an reduziertem Cytochrom. Diese Reduktion scheint am Anfang der Kette von chemischen Reaktionen zu stehen, an deren Ende die Exkretion des Enzyms stattfindet. Eine derartige Stimulation der Atmungskette konnte auch für das Acetylcholin gezeigt werden (KANNO et al., 1983b).

Die oben beschriebenen Erkenntnisse sind im in-vitro-Experiment gewonnen worden, wobei Pankreasfragmente oder enzymatisch abgespaltene Azinuszellen untersucht werden. Beide Verfahren weisen Nachteile auf, die ihre Aussagekraft einschränken. So kann z. B. keine dieser Versuchsanordnungen Zellfunktionen messen, die von einer intakten Polarität der Azinuszelle abhängig sind, wie sie in vivo besteht.

Insgesamt sind viele Zusammenhänge sowohl auf der Ebene einzelner Reaktionsschritte als auch im intakten Zellverband noch ungeklärt und bedürfen weiterer Untersuchungen.

1.3.1.3. Nervale Einflüsse

Neben den Hormonen haben auch nervale Reize einen Einfluß auf die Sekretion des Pankreas. Der N. vagus vermittelt die parasymphathischen Impulse des autonomen Nervensystems über sekretorische Fasern, die mit den Azinuszellen direkt in Verbindung stehen. Fasern des N. splanchnicus ziehen zu den Blutgefäßen des Pankreas und leiten sympathische Erregungen, die der Steuerung der Blutversorgung des Organs dienen.

Es konnte bereits früher gezeigt werden, daß die optische Wahrnehmung von Nahrungsmitteln, ihr Geruch und Geschmack beim Menschen die Sekretion eines enzymreichen Pankreassekrets auslöst (SARLES et al., 1968). Bei quantitativen Untersuchungen fanden DeFILLIPI et al. (1979), daß die sekretorische Antwort des Pankreas bei einer simulierten Mahlzeit 54 % der durch exogenes Cholezystokinin maximal auslösbaren Sekretion ausmachte. Bekanntermaßen ist dieses Phänomen ein Teil der cephalischen Phase und wird durch den N. vagus vermittelt.

HOLST et al. (1979) konnten am Schwein zeigen, daß die elektrische Stimulation des N. vagus eine starke Sekretion von Enzymen und Bicarbonat am Pankreas bewirkte. Dabei konnte keine Zunahme der Serum-Sekretin-Konzentration in der Portalvene gemessen werden; ein weiterer Gesichtspunkt, der für eine direkte Stimulation des Pankreas durch vagale Reize spricht. Wurde zusätzlich zur Elektrostimulation des N. vagus eine Sekretin-Infusion verabreicht, so kam es beim Hund zu einer größeren Volumensekretion als bei alleiniger Vagusreizung (HICKSON et al., 1970).

Bei direkter Gabe des Transmitters Acetylcholin am isoliert perfundierten Rattenpankreas kam es ebenfalls zur Stimulation der Enzym- und Volumensekretion (SOMMER et al., 1981a). Die Stärke der Enzymsekretion entsprach dabei fast der durch Cholezystokinin ausgelösten. Auch diese Untersuchung konnte zeigen, daß die sekretorische Antwort auf cholinerge Reize von der Grundstimulation des Pankreas abhängig ist. Bei gleichzeitiger Gabe von geringen Sekretin- und Cholezystokinin-Konzentrationen wurde die Sekretion verstärkt, während bei starker Sekretin-Cholezystokinin-Stimulation kein cholinerg Effekt nachweisbar war.

Neben dieser direkten Vagus-Wirkung besteht eine indirekte Stimulation des Pankreas durch die parasymphatische antrale Gastrin-Freisetzung.

Als Mechanismus der Vagus-Wirkung wurde in früheren Untersuchungen eine direkte cholinergisch bedingte Freisetzung von Cholezystokinin angenommen. Dies wurde tierexperimentell aus der Verminderung der Antwort des Pankreas auf intraduodenale Fett- und Aminosäuregabe nach trunkulärer Vagotomie bzw. nach der Applikation von Atropin gefolgert (KONTUREK et al., 1972 a, b). SOLOMON et al. (1979) konnten jedoch am denervierten und transplantierten Pankreas beim Hund zeigen, daß die Cholezystokinin-Freisetzung nicht herabgesetzt wird. Daraus folgerten die Autoren, daß die Sekretin- und Cholezystokinin-Freisetzung nicht vagal vermittelt wird. Sie vermuteten, daß die von KONTUREK et al. beobachtete Abnahme der Pankreassekretion nach trunkulärer Vagotomie bzw. Applikation von Atropin auf der Unterbrechung eines vagalen cholinergen enteropankreatischen Reflexes beruht. Diese Hypothese wurde durch eine Untersuchung von MODLIN et al. (1979) erhärtet.

SINGER et al. (1980) bestimmten bei Hunden die Latenzzeit zwischen einer intraduodenalen Injektion von L-Tryptophan bzw. einer intraportalen Injektion von Cholezystokinin und dem deutlichen Anstieg der Amylase-Konzentration im Pankreasfistelsekret. Es zeigte sich, daß in allen Fällen ein schnellerer Amylase-Anstieg nach der intraduodenalen Tryptophan-Injektion zu beobachten war. Die Applikation von Atropin und die trunkuläre Vagotomie verlängerten die Latenzzeit bei intraduodenaler Gabe um das 10fache, die Latenzzeit der intraportalen Cholezystokinin-Injektion blieb dagegen unverändert. Die Autoren folgerten daraus, daß die initiale Enzymsekretion des Pankreas nicht humoral vermittelt sein kann, sondern daß die frühe Enzymsekretion des Pankreas vielmehr durch einen cholinergen, durch Atropin hemmbaren, enteropankreatischen Reflex bedingt ist.

Neben dem enteropankreatischen Reflex sind beim Menschen zwei weitere cholinerge Reflexe gefunden worden. Diese werden offensichtlich von Dehnungsrezeptoren der Magenwand ausgelöst (fundopankreatischer Reflex, WHITE et al., 1965 und pyloropankreatischer Reflex, DEBAS et al., 1978). Ihnen muß in erster Linie eine Bedeutung bei der Synchronisation der Pankreassekretion unter physiologischen Bedingungen zugeschrieben werden.

Die Bedeutung von sympathischen Fasern des N. splanchnicus für die Pankreassekretion ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht geklärt: HOLST et al. (1979) konnten beim Schwein keine Änderung der Pankreassekretion nach elektrischer Stimulation sympathischer Fasern feststellen. KELLY et al. (1977) hingegen applizierten Hunden das β -Sympathomimetikum Isoproterenol und bewirkten damit eine Hemmung der Pankreassekretion. Diese inhibitorische Wirkung wurde durch die Katecholamin-bedingte Vasokonstriktion innerhalb des Pankreas erklärt.

In einer neueren Untersuchung von PEARSON et al. (1982) wurde am Rattenpankreas in Gegenwart von Atropin eine elektrische Reizung des Nervenplexus durchgeführt. Interessanterweise konnte ein deutlicher Anstieg der Amylasesekretion beobachtet werden. Dieser Anstieg wurde durch die Applikation des β -Rezeptoren-Antagonisten Propranolol vollkommen unterdrückt, während die Gabe des α -Rezeptoren-Antagonisten Phentolamin die Zunahme der Amylasesekretion nicht beeinflusste. Ein Anstieg der Amylasesekretion konnte außer durch elektrische Stimulation auch durch Adrenalin und Isoproterenol ausgelöst werden. Mit dieser Untersuchung konnte somit gezeigt werden, daß die Reizung sympathischer Fasern zu einer Stimulation der Pankreassekretion führt, die über β -adrenerge Rezeptoren vermittelt wird. Eine Erklärung für den Widerspruch zu dem Ergebnis der zuvor zitierten Untersuchung wird nicht gegeben, so daß die Frage des Einflusses sympathischer Nervenaktivität auf das exokrine Pankreas noch offen bleiben muß.

Neben den β -adrenergen Rezeptoren üben möglicherweise auch zentrale α_2 -adrenerge Rezeptoren einen Einfluß auf die Pankreassekretion aus. ROZE et al. (1981) konnten am Rattenpankreas eine Abnahme der Sekretion nach Clonidin-Applikation zeigen. Es ist bekannt, daß Clonidin die Magensäuresekretion hemmt (BRODIE et al., 1970). Diese Tatsache kann jedoch nicht als Erklärung für die herabgesetzte Pankreassekretion herangezogen werden, da die Clonidin-Wirkung auch unter Blockade der Magensäuresekretion mit Hilfe von Cimetidin beobachtet wurde. Die Autoren folgerten, daß Clonidin über die Erregung zentraler α_2 -adrenerger Rezeptoren eine Hemmung der Pankreassekretion bewirkt.

1.3.1.4. Einflüsse von intraluminalen Faktoren

Für die in-vivo-Steuerung der Pankreassekretion sind allerdings nicht nur die genannten nervalen und hormonellen Mechanismen und ihre Interaktionen verantwortlich, sondern es spielen auch die unterschiedlichen Nahrungsbestandteile eine Rolle bei der Pankreassekretion. Im folgenden sollen diejenigen nutritiven Faktoren beschrieben werden, die im Kurzzeitexperiment eine spezifische Modulation der Pankreassekretion bewirken.

1.3.1.4.1. Magensäure

MOORE et al. (1979) zeigten an Hunden, daß die H^+ -Konzentration im Duodenum der Hauptreiz für die Bicarbonatsekretion des Pankreas darstellt. Beim Menschen wird die Bicarbonatsekretion nach dem postprandialen Übertritt von Magensäure in das Duodenum durch endogen freigesetztes Sekretin vermittelt und ist mit einem Anstieg des Serum-Sekretinspiegels verbunden (ROMINGER et al., 1981). Die Bedeutung des Abflusses von Magensäure in das Duodenum für die Pankreassekretion zeigt die Untersuchung von SCHAFFALITZKY de MUCKADELL et al. (1978): Wird beim Menschen die postprandiale Magensäuresekretion mit Hilfe von Cimetidin supprimiert, so gelangt keine Säure in das Duodenum. Die Freisetzung von endogenem Sekretin wird verhindert und eine Bicarbonatsekretion unterbleibt. CHEY et al. (1979) injizierten Hunden ein Antisekretin-Serum intravenös und erreichten damit ebenfalls eine deutliche Reduktion der postprandialen Pankreassekretion.

Als Schwelle für die Freisetzung von Sekretin fanden CHEY et al. (1982) bei Hunden einen pH-Wert von 4.5. Sie verabreichten verschiedene Leberextrakte mit unterschiedlichen pH-Werten. Dabei zeigte sich, daß der duodenale Säuregehalt und die Serum-Sekretin-Konzentration unterhalb des pH-Wertes von 4.5 proportional waren.

Für die Enzymsekretion beim Menschen ist der Säuregehalt im Duodenum von geringer Bedeutung. LONGSTRETH et al. (1977) fanden keine Veränderung der Trypsin- und Lipasesekretion nach Reduktion der postprandialen Magensäuresekretion um mehr als 50 % mit Hilfe von Cimetidin.

1.3.1.4.2. Galle

Der nach einer Mahlzeit das Duodenum passierende Chymus ist auch durch seinen Gehalt an Galle charakterisiert. Die Frage, ob Galle die exokrine Pankreassekretion stimuliert oder nicht, wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt kontrovers diskutiert. In neueren Untersuchungen neigen die Autoren der Auffassung zu, daß ein positiver Zusammenhang zwischen dem intraduodenalen Galleangebot und der Stimulation der Pankreassekretion besteht. OSNES et al. (1981) sondierten unter endoskopischer Sicht den ductus pancreaticus und untersuchten nach intraduodenaler Applikation von Galle die aspirierten Proben auf ihren Bicarbonatgehalt. Es wurde eine deutliche Zunahme der Volumen- und Bicarbonatsekretion gefunden. Bereits in einer früheren Untersuchung zeigten OSNES et al. (1978), daß intraduodenale Galle über den Anstieg der Serum-Sekretinkonzentration eine Stimulation des Pankreas bewirkte. Der für die Stimulation der Bicarbonatsekretion entscheidende Anteil der Galle scheint ihr Gehalt an Gallensäuren zu sein. Nur die intraduodenale Instillation einer Galle, die hohe Konzentrationen von Gallensäuren enthielt, bewirkte eine Stimulation der Sekretion.

1.3.1.4.3. Fett

Intraduodenales Fett scheint der stärkste Stimulus für die Enzymsekretion zu sein. Perfusions-Studien beim Menschen ergaben, daß Fettsäuren und Monoglyceride und nicht die intakten Triglyceride die Diätkomponente darstellen, welche eine maximale Enzymsekretion des Pankreas auslöst. Sie liegt über der Sekretionsrate, die sich durch exogenes Cholezystokinin auslösen läßt (MALAGELADA et al., 1976). In diesem Experiment zeigte sich auch, daß zwischen der Fettsäurekettenlänge (8-10 Kohlenstoffatome) und der sekretorischen Antwort des Pankreas ein konstantes Verhältnis besteht.

1.3.1.4.4. Protein

Ein luminales Proteinangebot ist ebenfalls in der Lage, eine wirkungsvolle Enzymsekretion des Pankreas auszulösen. Nach einer Untersuchung von MALAGELADA et al. (1973) werden allerdings nur etwa 60 % der maximal auslösbaren Enzymsekretion durch luminales Protein freigesetzt. Welche Komponenten der Proteine die Pankreassekretion vermitteln, soll im folgenden angesprochen werden.

In ihrer grundlegenden Perfusions-Studie konnten GO et al. (1970) an gesunden Probanden neben der intraduodenalen Instillation von Fettsäuren und Glukose besonders die Bedeutung der Aminosäuren für die Pankreassekretion unterstreichen. Die Perfusion eines Gemisches aus essentiellen und nicht-essentiellen Aminosäuren erzeugte eine Enzymsekretion, die der nach Gabe von nur essentiellen Aminosäuren entsprach. Die Applikation von ausschließlich nicht-essentiellen Aminosäuren bewirkte keine Enzymsekretion und begründet den Schluß der Autoren, daß nur die essentiellen Aminosäuren die Potenz zur Stimulation der Enzymsekretion des Pankreas besitzen. Unter den essentiellen Aminosäuren erwies sich ein Gemisch aus Phenylalanin, Methionin und Valin als der wirkungsvollste Stimulus. Diese Ergebnisse wurden durch eine ebenfalls beim Menschen durchgeführte Untersuchung von ERTAN et al. (1971) bestätigt.

MEYER et al. (1976a) zeigten beim Hund, daß die intraduodenale Applikation intakter löslicher Proteine wie Gelatine, Hühnereierweiß, Casein und Hämoglobin keine Änderung der Pankreassekretion auslöste. Wurden diese Proteine mit Pepsin oder Pankreassaft inkubiert und die dabei entstandenen Poly- und Oligopeptide anschließend in das Duodenum instilliert, resultierte außer bei Gelatine eine deutliche Zunahme der Enzymsekretion. Die Autoren folgerten daraus, daß neben den Aminosäuren auch Poly- und Oligopeptide die Pankreassekretion stimulieren können. Zur Erklärung nahmen sie an, daß neben den von MEYER et al. (1976b) gefundenen Rezeptoren für L-Aminosäuren, die im Verlauf der proximalen 90 cm des Dünndarms lokalisiert sind, auch Rezeptoren für Poly- und Oligopeptide vorhanden sind.

Die Potenzierung der Wirkung von aufgeschlossenen Proteinen durch Azidifikation des Duodenums wurde von FINK et al. (1982) belegt. Sie perfundierten das Duodenum von Hunden mit durch Pepsin verdaulichem und nicht vorverdaulichem Albumin. Die Albuminlösungen wiesen einen pH-Wert von 2 auf. Die vorverdaute Albuminlösung führte zu einem signifikant höheren Niveau der Bicarbonat- und Enzymsekretion gegenüber dem nicht vorverdaulichem Albumin. Möglicherweise resultiert der Synergismus zwischen luminaler Säure und vorverdaulichem Protein auf der Interaktion von endogenem Sekretin und exogener Stimulation durch Poly- und Oligopeptide.

VIDON et al. (1978) perfundierten das Jejunum gesunder Probanden mit einer homogenisierten Testnahrung. Die Konzentration des Chymotrypsin und der Lipase im Jejunum-Aspirat wurde bestimmt. Es ergab sich eine positive Korrelation zwischen Enzymkonzentration und Stickstoffgehalt der perfundierten Nahrung. Die Änderung der Osmolarität und des Volumens beeinflusste die Enzymsekretion nicht.

1.3.1.4.5. Kohlenhydrate

Die Ergebnisse zur Frage der Wirkung intraduodenal applizierter Kohlenhydrate im allgemeinen und der Applikation von Glukose im speziellen sind sehr widersprüchlich. Schon GO et al. (1970) konnten einen rapiden Abfall der Trypsin-Sekretionsrate 40-100 Minuten nach intraduodenaler Applikation von Glukose messen. Während die Instillation von isoosmolarer Glukose die Pankreassekretion der Ratte offensichtlich nur geringfügig beeinflusst (DEMOL et al., 1978), konnte nach Applikation von hyperosmolarer Glukose widersprüchlicherweise sowohl eine Zunahme (DEMOL et al., 1978) als auch eine Abnahme (DYCK et al., 1971) der Pankreassekretion beobachtet werden. Eine neuere Untersuchung von CHARIOT et al. (1983) zeigte, daß die intraduodenale Applikation einer 10%-igen Glukoselösung die Na^+ - und Bicarbonatsekretion stimuliert. Eine 30%-ige Glukoselösung war in der Lage, eine Sekretion auszulösen, die 20 %

der durch exogenes Sekretin maximal auslösbaren sekretorischen Antwort entsprach. Die Enzymsekretion änderte sich nicht signifikant. Um die Bedeutung der Osmolarität der Lösungen für die Pankreassekretion zu prüfen, wurden entsprechende hyperosmolare Kochsalzlösungen appliziert. Diese zeigten insgesamt eine geringere Potenz, eine Pankreassekretion auszulösen. Zur Klärung der Wirkung von intraduodenaler Glukose auf das exokrine Pankreas sind weitere Untersuchungen notwendig.

1.3.1.4.6. Ca⁺⁺

Auch die intraduodenale Gabe von Ca⁺⁺ führt zu einer Stimulation der Enzymsekretion, allerdings erst ab einer Konzentration von 6 mmol/l (HOLTERMÜLLER et al., 1976). Sie wird wahrscheinlich durch die Freisetzung von Cholezystokinin vermittelt. Allerdings ist fraglich, ob die obengenannte Konzentration unter physiologischen Bedingungen postprandial erreicht wird.

1.3.1.4.7. Lokalisation und Art möglicher Rezeptoren

Aus der Darstellung dieser Ergebnisse ergibt sich die Frage, über welchen Abschnitt des Dünndarms und über welche Rezeptoren die oben angesprochenen Wirkungen von Säure, Fett, Protein, Kohlenhydrat und Galle in der postprandialen Phase vermittelt werden. MILLER et al. (1979) gingen dem ersten Teil dieser Frage an gesunden Probanden nach. Sie verhinderten mit Hilfe eines Ballonkatheters, der in Höhe des Treitz'schen Bandes lag, die Passage von Chymus in das Jejunum und Ileum. Nach intragastraler Applikation einer Testmahlzeit sowie nach Reinfusion von Chymus distal des Ballonkatheters wurde jeweils die Trypsin-Konzentration im Aspirat bestimmt. Es zeigte sich, daß in beiden Fällen die Trypsin-Konzentration im Aspirat ähnlich war. Die Autoren folgerten daraus, daß der Eintritt von Chymus in das Jejunum und Ileum keine weitere Verstärkung oder Inhibition der Pankreassekretion verursacht.

Als Lokalisation der regulativen Vorgänge des Trypsins muß daher das gastroduodenale Segment angesehen werden. Möglicherweise wird in diesem Bereich auch die Regulation anderer Pankreasenzyme vorgenommen.

Über die Beschaffenheit hypothetischer Rezeptoren, die in der Lage sind, die Zusammensetzung des luminalen Nahrungsangebots zu erkennen, fehlt bis jetzt jegliche Kenntnis. Es liegen zu dieser Frage weder Untersuchungen vor, noch sind methodische Ansätze zu erkennen, die erwarten lassen, daß eine Klärung dieses wichtigen Teilschritts der Steuerung des exokrinen Pankreas in absehbarer Zeit zu erwarten ist.

1.3.1.5. Hemmende Einflüsse

Beim Menschen beträgt die sekretorische Antwort des Pankreas auf eine Mahlzeit nur 70-80 % der maximalen Kapazität. Zur Erklärung dieser submaximalen Begrenzung der Sekretion müssen intestinale negative feedback-Mechanismen und postabsorptive Hemmungen der Pankreassekretion herangezogen werden.

Die Hypothese über die Existenz eines feedback-Mechanismus wurde begründet durch tierexperimentelle Beobachtungen: SCHNEEMAN et al. (1975) konnten an Ratten zeigen, daß die intraduodenale Infusion von Pankreasenzymen eine Inhibition der Enzymsekretion bewirkte. Wurden Trypsin-Inhibitoren appliziert, wie sie z. B. in Sojabohnen enthalten sind, so führte die Inaktivierung der intraluminalen Proteasen zu einer Stimulation von Trypsin- und Chymotrypsinsekretion.

Untersuchungen beim Menschen konnten diesen Befund nicht bestätigen: KRAWISZ et al. (1980) blockierten bei gesunden Probanden mit Hilfe eines mehrlumigen Ballonkatheters in Höhe des Treitz'schen Bandes den Dünndarm. In das so vom Duodenum separierte Jejunum wurde ein vom selben Probanden gewonnenes Pankreassekret appliziert und in seiner Wirkung mit einer Kochsalzlösung verglichen.

Zur Beurteilung der Pankreassekretion diene die Bestimmung des Trypsins im Duodenalaspirat. Die Konzentration des Trypsins stieg im Falle der intrajejunalen Instillation von Pankreasenzymen ebenso wie bei Kochsalzinstillation an und wies keine Unterschiede zwischen beiden auf. Die Autoren folgerten daraus, daß die Anwesenheit von Pankreassekreten im Jejunum keine negative Rückkopplung zum Pankreas auslöst. Allerdings schließt diese Untersuchung das Bestehen einer solchen Rückkopplung für den Bereich des Duodenum nicht aus.

HOTZ et al. (1983) gingen in einer fast identischen Versuchsanordnung der Frage der Existenz eines feedback-Mechanismus für Trypsin im Duodenum nach. Mit Hilfe des Trypsin-Inhibitors Aprotinin wurde die Trypsin-Aktivität im Duodenum um mehr als 95 % reduziert und die Aktivität des Trypsins, Chymotrypsins, der Lipase und Amylase im Pankreassekret bestimmt. Der bei Ratten beobachtete Anstieg der Sekretion nach Applikation des Trypsin-Inhibitors konnte beim Menschen nicht beobachtet werden. Damit scheint es auch im Duodenum keinen Trypsin-abhängigen Rückkopplungsmechanismus zu geben.

Weitere Untersuchungen, in denen beispielsweise gleichzeitig nicht nur das Trypsin, sondern auch alle anderen Proteasen gehemmt werden, sind nötig, um einen feedback-Mechanismus auch beim Menschen aufzudecken. Dankbar wäre auch, daß beim Menschen, im Vergleich zum Tierexperiment, ein längerer Zeitraum der Deprivation von Trypsin Voraussetzung ist, um Auswirkungen auf die Pankreassekretion nachweisen zu können.

Ein derartiger Regelkreis hätte unter anderem eine klinische Bedeutung dadurch, daß durch enterale Gabe von Pankreasenzymen die Pankreassekretion gehemmt werden könnte und so ein Einfluß auf den Verlauf bei akuter und chronischer Pankreatitis denkbar wäre (TOSKES, 1980).

In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß die Applikation von Pankreasenzympräparaten bei Patienten mit chronischer Pankreatitis zu einem Rückgang der Schmerzsymptomatik führt (ISAKSSON et al., 1983). Möglicherweise steht dies im Zusammenhang mit einer

Hemmung der Enzymsekretion durch die exogen zugeführten Pankreasenzyme.

Andere Untersuchungen konnten zeigen, daß nach der Absorption von Verdauungsprodukten diese über systemische Mechanismen eine inhibitorische Wirkung auf das Pankreas entfalten. So fanden MacGREGOR et al. (1976) beim Menschen, daß eine durch intravenöse Glukoseinfusion erzeugte Hyperglycämie die Ausschüttung von Pankreassekret nach einer Testmahlzeit supprimiert. Möglicherweise ist in dieser Wirkung der Glukose auch eine Erklärung für die oben bereits dargestellte Beobachtung von DYCK et al. (1971) zu suchen, daß die intraluminale Instillation von hypertoner Glukoselösung die Sekretin-stimulierte Pankreassekretion hemmt.

Für eine postabsorptive Inhibition durch Aminosäuren gibt es ebenfalls Hinweise. DiMAGNO et al. (1973) beobachteten nach vorausgegangener intravenöser Infusion eines Proteinhydrolysats eine Hemmung der Enzymsekretion des Pankreas nach intraduodenaler Applikation von Aminosäuren.

Neben den postabsorptiven Hemmungen sind auch intestinale Hemmungen bekannt, die durch den distalen Dünndarm und Dickdarm vermittelt werden. HARPER et al. (1979a) zeigten an Katzen, daß die Infusion von Oleinsäure sowohl in das distale Ileum wie auch in das Kolon die Flüssigkeits- und Amylasesekretion des Pankreas nach Sekretin- und Cholezystokininstimulation hemmt. Dieser Effekt konnte auch nach Denervierung des Pankreas gezeigt werden. Die Autoren vermuten daher, daß die Pankreasinhibition humoral vermittelt wird. Sie isolierten aus der Mukosa des terminalen Ileums der Katze ein Polypeptid, das sie Pankreoton nannten (HARPER et al., 1979b). Die intravenöse Infusion von Pankreoton hemmt ebenfalls die Flüssigkeits- und Amylasesekretion des Pankreas nach Sekretin- und Cholezystokininstimulation. Neben dem Pankreoton werden eine Vielzahl weiterer in der Mukosa des Intestinaltrakts lokalisierter Polypeptide vermutet, denen eine postprandiale Hemmung der Pankreassekretion zugeschrieben wird. Zu ihnen gehören das pankreatische Poly-

peptid (TAYLOR et al., 1979), das Somatostatin (SCHUSDZIARRA et al., 1978) und Prostaglandine (KONTUREK et al., 1980).

Die Verfügbarkeit dieser Polypeptide ist von der Intaktheit der intestinalen Mukosa abhängig. Dieses wird deutlich bei pathologischen Zuständen des Dünndarms, in denen die Schleimhaut alteriert ist: So ist z. B. bei der einheimischen Sprue die Cholezystokininfreisetzung und die Enzymsekretion nach einer Mahlzeit herabgesetzt, während die Stimulation des Pankreas mit intravenös appliziertem Cholezystokinin eine Enzymsekretion hervorruft, die der beim Gesunden entspricht (DiMAGNO et al., 1972). Auch für die Serum-Sekretinkonzentration nach duodenaler Azidifikation wurde bei Patienten mit einheimischer Sprue ein geringerer Wert als bei gesunden Probanden gezeigt (RHODES et al., 1978).

1.3.2. Bisheriger Kenntnisstand zur Langzeit-Adaptation des exokrinen Pankreas

Im vorangegangenen Abschnitt sind unter dem Stichwort Kurzzeit-Steuerung die bisher bekannten Mechanismen aufgeführt, die in erster Linie zur kurzfristigen Synchronisation der Sekretion des exokrinen Pankreas unter physiologischen Bedingungen dienen.

Zusätzlich stellt sich aber auch die Frage, ob Morphologie und Funktion des exokrinen Pankreas zu einer langfristigen Anpassung an das intraluminal Nahrungsangebot in der Lage sind. Dabei könnte die Sekretionskapazität sowohl aller als auch einzelner Enzyme beeinflusst werden. Derartige als Adaptation bezeichnete Vorgänge sind z. B. im Dünndarm hinlänglich bekannt, wo das luminal Nahrungsangebot einen wesentlichen Einfluß auf die Architektur und die Funktion des Dünndarmepithels ausübt (RIECKEN et al., 1977). Für das exokrine Pankreas ist eine derartige Langzeit-Adaptation in Anlehnung an die Befunde am Dünndarm wiederholt vermutet worden; zu dieser Fragestellung liegen folgende Ergebnisse vor.

1.3.2.1. Fett

SOMMER et al. (1981) ernährten Ratten über 35 Tage mit einer Diät, in der 45 kJ% Fett, 15 kJ% Kohlenhydrat und 40 kJ% Protein enthalten waren. Sie zeigten am isoliert perfundierten Pankreas eine Zunahme der Lipase-Sekretion, verbunden mit einer Abnahme der Amylase-Sekretion nach Stimulation mit Sekretin und Cholezystokinin. Die Sensibilität des Pankreas für beide Hormone war dabei erhöht. Über welchen Mechanismus die fettreiche Diät die Lipase-Synthese der Azinuszelle beeinflusst, ist weitgehend unklar. BAZIN et al. (1979) vermuteten, daß eine herabgesetzte Glukoseverwertung der Azinuszelle in vivo dafür verantwortlich sei.

In einer neueren Untersuchung gingen BAZIN et al. (1982) dieser Vermutung nach. Sie fütterten Ratten mit einer fettreichen Diät (72 kJ% Fett), entnahmen das Pankreas und untersuchten an isolierten Azinuszellen den Glukose-Influx mit Hilfe der Glukoseanaloga

3-O-Methylglukose und 2-Desoxyglukose. Die Autoren konnten zeigen, daß die vorangegangene fettreiche Ernährung die Kapazität der Azinuszelle zur Glukose-Metabolisierung um 50 % erniedrigt hatte. Sie identifizierten das Glukose-Transportsystem der Zellmembran als Ursache der herabgesetzten Glukoseverwertung. Möglicherweise handelt es sich hierbei um ein grundsätzliches Prinzip in der Adaptation der Azinuszelle an die Nahrungsbestandteile. Weitere Untersuchungen hierzu stehen aus.

1.3.2.2. Protein

Bei der Ratte bewirkte die Ernährung mit einer proteinreichen Diät eine Zunahme der Biosynthese von Proteasen (STÖCKMANN et al., 1981). BOURDEL (1983) vermutete aufgrund einer Untersuchung bei Ratten, daß die Kapazität einer proteinreichen Diät adaptative Vorgänge zu induzieren nicht von der absoluten Menge an Protein, welches das Duodenum passiert, abhängt, sondern von der Proteinkonzentration des Nahrungsbolus.

Ebenfalls an der Ratte konnte gezeigt werden, daß die Syntheserate verschiedener proteolytischer Pankreasenzyme nach 5 Tagen Fütterung mit einer proteinreichen Diät anstiegen, zum Teil um das 6fache (POORT et al., 1980).

Die Erklärungen zur Adaptation des Pankreas an eine proteinreiche Diät sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt unbefriedigend. Die meisten Autoren vermuten, daß cholinerge Reflexe und die Freisetzung von Cholezystokinin die Induktion der Synthese von Proteasen vermitteln. Hier sind weitere Untersuchungen erforderlich, insbesondere beim Menschen, dessen Pankreasregulation sich von der Ratte durchaus unterscheiden kann.

1.3.2.3. Kohlenhydrate

Eine kohlenhydratreiche Diät führt bei der Ratte zu einer Zunahme der Amylasekonzentration des Pankreas, die proportional zur Größe des Kohlenhydratanteils ist. Die Syntheserate anderer Enzyme ist dabei nicht erhöht (SNOOK, 1971).

Als Erklärung hierfür vermuteten GROSSMAN et al. bereits im Jahre 1944, daß es der Blutglukosespiegel sei, der die Amylase-Syntheserate der Azinuszelle bestimmt. Auch spätere Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß die Spaltprodukte der Kohlenhydrate, insbesondere die Glukose, aber auch Saccharose und Fructose, nach ihrer Absorption direkt die Amylase-Synthese der Azinuszelle regulieren:

Zunächst fand sich in Untersuchungen bei Ratten mit einem experimentellen Diabetes ein deutlich erniedrigter Amylasegehalt im Pankreas (SÖLING et al., 1972), so daß hohe Blutglukosekonzentrationen allein nicht als Wirkungsmechanismus für eine Steigerung der Amylase-Syntheserate angesehen werden können. Später konnten SANKARAN et al. (1981) spezifische Insulin-Rezeptoren an der Azinuszelle von Ratten zeigen. Die Besetzung dieser Rezeptoren mit Insulin führte in vitro zu einer verstärkten Glukoseaufnahme in die Azinuszelle und zu einer Zunahme der Proteinsynthese (KORC et al., 1981). Die alleinige Erhöhung der Insulinkonzentration in vivo ist allerdings ebenfalls nicht in der Lage, die Amylase-Syntheserate zu steigern; hier resultiert eine Abnahme des zellulären Amylasegehalts im Pankreas (MORISSET et al., 1971). Demnach scheint ein bestimmtes Verhältnis von Glukose zu Insulin Ursache für die Induktion einer verstärkten Amylase-Synthese zu sein.

Fasten von mehr als 48 Stunden führt bei Ratten zu einer deutlichen Reduktion des Pankreasgewichts und des Amylasegehalts des Pankreas, bezogen auf den DNS-Gehalt (VIERA-MATOS et al., 1977). Eine mögliche Erklärung dieser Beobachtung liegt in der erniedrigten Serumkonzentration von Glukose und Insulin. Der Gehalt an Chymotrypsinogen und Lipase war nach 48stündigem Fasten nicht verändert.

Insgesamt ist die Anzahl der Untersuchungen zur Frage der langfristigen Adaptation des Pankreas an bestimmte Nahrungsbestandteile recht gering. Die Existenz adaptativer Vorgänge am Pankreas konnte bisher eindeutig nur im Rattenmodell gezeigt werden und stützt sich weitgehend auf in-vitro-Untersuchungen. Die Annahme solcher Vorgänge beim Menschen ist zunächst hypothetisch. Aufgrund von Unterschieden in der Kurzzeit-Steuerung des exokrinen Pankreas bei Ratte und Mensch muß davon ausgegangen werden, daß auch die zunächst nur bei der Ratte gewonnenen Erkenntnisse zur Langzeit-Adaptation nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sind.

Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen spiegeln auch ihre methodischen Probleme wider: Nicht alle verwandten Untersuchungsmethoden sind ausreichend spezifisch und empfindlich für die gewünschten Enzyme und Hormone; die Zusammensetzung der Diät und die Dauer ihrer Applikation variieren erheblich von Untersuchung zu Untersuchung, so daß eine Vergleichbarkeit nicht gegeben ist.

1.3.3. Elementardiät und exokrine Pankreassekretion

1.3.3.1. Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen

1.3.3.1.1. Unmittelbare Steuerung

Die erste Untersuchung zur Frage der Auswirkung der Applikation einer Elementardiät auf die exokrine Pankreassekretion wurde von BOUNOUS et al. (1967) durchgeführt. Sie applizierten Hunden oral eine Elementardiät und fanden eine insgesamt herabgesetzte Enzymsekretion des Pankreas.

McARDLE et al. (1974) verabreichten ebenfalls Hunden für 3 Tage oral eine Elementardiät. Die Autoren konnten eine zum Teil über 50 %-ige Reduktion der Volumensekretion des Pankreas zeigen, die mit einer Abnahme der sezernierten Enzymmenge der Amylase, Lipase und des Trypsinogens einherging.

NEVIACKAS et al. (1976) bestätigten den Abfall der Enzymsekretion bei Hunden. Nach oraler Zufuhr einer Elementardiät fanden sie herabgesetzte Amylase- und Trypsinkonzentrationen, die sich nach Umstellung auf eine normale Nahrung wieder normalisierten.

RAGINS et al. (1973) waren interessiert an der Frage, ob die Art der Applikation einer Elementardiät von Bedeutung für die sekretorische Antwort des Pankreas ist. Zu diesem Zwecke wurde Hunden eine Elementardiät intragastral, intraduodenal oder in eine Thiry-Vella-Schlinge des proximalen Jejunums appliziert. Die intragastrale Applikation der Elementardiät stimulierte die Pankreassekretion und führte zu einer Zunahme des sezernierten Volumens sowie des Protein- und Bicarbonatgehalts des Pankreassekrets. Die intraduodenale und intrajejunale Perfusion löste bei neutralem pH-Wert keine Änderung der Sekretion aus. Die Autoren erklären die beobachtete Stimulation nach intragastraler Applikation der Elementardiät einerseits mit der Freisetzung von Gastrin, welches eine direkte cholezystokininartige Wirkung auf das Pankreas besitzt; andererseits unterstreicht das Ergebnis der Untersuchung die Bedeutung der Magensäure im Duodenum für die Freisetzung des Sekretins und damit einer Volumen- und Bicarbonatsekretion. Sie unter-

bleibt bei Umgehung des Magens durch intraduodenale Applikation. Die Enzymsekretion ist dagegen unabhängig von einer Azidifikation des Duodenums.

WOLFE et al. (1975) machten darauf aufmerksam, daß die bis dahin gefundenen Ergebnisse bezüglich der Applikation von Elementardiäten in das Duodenum nicht in Einklang mit den Grunderkenntnissen über die physiologische Pankreasregulation standen. So sind z. B. intraduodenal applizierte Fette und Aminosäuren, wie sie auch in Elementardiäten enthalten sind, bekannt als Auslöser einer kräftigen Pankreassekretion.

KELLY et al. (1976) infundierten eine Elementardiät über 90 Minuten in das Duodenum von Hunden, bei denen eine chronische Pankreasfistel angelegt worden war. Bei der intraduodenalen Applikation wurde der Abfluß von Magensäure in das Duodenum durch einen Ballonkatheter am Magenausgang verhindert. Die intraduodenale Infusion wurde mit einer oralen Applikation der Elementardiät verglichen.

Die orale Applikation der Elementardiät verursachte eine deutliche Zunahme der Proteinsekretionsrate im Pankreassekret und einen ebenfalls deutlichen Anstieg der Volumen- und Bicarbonatsekretion. Letztere wird von den Autoren mit der Freisetzung von Gastrin und der Azidifikation des Duodenums erklärt. Die intraduodenale Applikation der Elementardiät bewirkte neben einer Zunahme der Proteinsekretionsrate eine unveränderte Volumen- und Bicarbonatsekretion, verglichen mit einer Kochsalz-Kontrollperfusion. Dieser Effekt wird durch die fehlende Gastrinfreisetzung und die Blockierung des Magensäureabflusses in das Duodenum erklärt. Die Zunahme der Proteinsekretionsrate scheint bei beiden Applikationsformen durch Cholezystokinin verursacht zu sein.

1.3.3.1.2. Langzeit-Adaptation

YOUNG et al. (1982) verglichen die orale Applikation isokalorischer Mengen verschiedener Elementardiäten mit der intragastralen Applikation derselben bei Ratten. Nach einer Ernährungsphase von 2 Wochen wurde das Pankreas entnommen, gewogen und auf den Amylasegehalt pro Gewichtseinheit Gewebe sowie den Gesamtproteingehalt untersucht. Das Pankreasgewicht wies ebenso wie die Pankreasproteinkonzentration keine signifikanten Unterschiede zwischen oral und intragastrisch ernährten Ratten auf. Unterschiede ergaben sich zwischen den beiden Gruppen in der Aktivität der Amylase. Die intragastral ernährten Ratten wiesen eine höhere Amylase-Aktivität auf als die oral ernährte Gruppe. Eine Erklärung für diese Beobachtung wird von den Autoren nicht gegeben. Die Untersuchung konnte auch zeigen, daß verschiedene Elementardiäten mit unterschiedlichem Gehalt an Kohlenhydraten, Fett und Protein eine einheitliche Abnahme der Amylase-Aktivität pro Gewichtseinheit Pankreasgewebe bewirkten. Dies steht in Einklang mit einer früheren Untersuchung von YOUNG et al. (1980).

Zwei Autoren gingen auch der Frage histologischer und ultrastruktureller Änderungen des Pankreas im Anschluß an eine Ernährung mit einer Elementardiät bei Hunden nach. KERSTEIN et al. (1976) applizierten den Versuchstieren 6 Monate lang oral eine Elementardiät. Sie konnten keine ultrastrukturellen Änderungen der Morphologie des Pankreas feststellen. TRAVERSO et al. (1981) applizierten Hunden 3 Tage lang eine Elementardiät oral, intragastral und intrajejunal. Auch sie konnten elektronenoptisch keine Veränderungen am Pankreas nachweisen.

1.3.3.2. Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen

Die Frage der Auswirkungen einer enteralen Ernährung mit Elementardiät auf das exokrine Pankreas beim Menschen wurde bisher nur von wenigen Autoren aufgegriffen.

1.3.3.2.1. Unmittelbare Steuerung

VIDON et al. (1978) verglichen eine Elementardiät mit einem isokalorischen Nahrungshomogenisat. Beide Diäten wurden gesunden Versuchspersonen kontinuierlich intrajejunal appliziert. Die Konzentrationen der Lipase und des Chymotrypsins wurden aus dem Aspirat, das distal des Infusionsortes gewonnen wurde, analysiert. Es konnte gezeigt werden, daß beide Ernährungsformen eine Zunahme der Sekretion der gemessenen Pankreasenzyme bewirkte. Diese Zunahme war bei der homogenisierten Nahrung ausgeprägter und wurde von den Autoren mit dem größeren Stickstoffgehalt dieser Nahrung erklärt. Sie zeigten auch, daß die Osmolarität und das Volumen der infundierten Elementardiät keinen Einfluß auf die Enzymsekretion des Pankreas hat.

ATHERTON et al. (1978) verglichen die Pankreassekretion nach oraler Aufnahme einer Elementardiät mit der Sekretion, ausgelöst durch eine standardisierte Testmahlzeit nach LUNDH bei 5 gesunden Probanden. Wie in der Untersuchung von VIDON et al. (1978) wurde die Konzentration eines Pankreasenzym unmittelbar nach Aufnahme der jeweiligen Diät bestimmt, in diesem Fall die des Trypsins. Auch in dieser Untersuchung zeigte sich, daß die Elementardiät die Trypsinsekretion in gleichem Umfang stimulierte wie die Testmahlzeit.

1.3.3.2.2. Langzeit-Adaptation

Die erste und grundlegende Untersuchung dieser Art wurde von PERRAULT et al. (1973) durchgeführt. Sie randomisierten Gruppen von jeweils 9 gesunden Probanden denen für 12 Tage eine Elementardiät bzw. eine Kontrolldiät oral verabreicht wurde. Der Hauptunterschied zwischen der Elementardiät und der Kontrolldiät bestand in dem Fehlen mittelkettiger Triglyceride und hydrolysierter Proteine in der Kontrolldiät. Beide Diäten wiesen eine Osmolarität von 700 mosmol/l auf und enthielten 10 % Protein (Casein), 14 % Fett und 67 % Kohlenhydrate. Am letzten Tag der Ernährungsphase erhielten alle Probanden eine intraduodenale doppelläufige Sonde, mit deren Hilfe über 20 Minuten nach intravenöser Infusion von Cholezystokinin Duodenalsaft aspiriert wurde. Im Duodenalsaft wurde anschließend die Amylase-, Lipase- und Trypsinkonzentration bestimmt. Die Autoren konnten keine Unterschiede der gemessenen Enzymkonzentrationen zwischen der Elementardiät und der Kontrolldiät nachweisen.

Untersuchungen, in denen über einen längeren Zeitraum Diäten mit einer deutlich unterschiedlichen Zusammensetzung der Hauptenergieträger verabreicht wurden, sind bisher nicht vorgelegt worden.

1.4. Überlegungen, die zur vorliegenden Arbeit geführt haben

Wie im vorangegangenen Abschnitt ausgeführt, fehlen Untersuchungen zur Frage einer adaptativen Modulation der exokrinen Pankreassekretion beim Menschen durch in ihrer Zusammensetzung unterschiedliche Ernährungsformen.

Allerdings macht diese Fragestellung beim Menschen andere Untersuchungsverfahren erforderlich als sie im Tierexperiment möglich sind. Die dort angewendete direkte Sondierung des ductus pancreaticus oder die Bestimmung des Enzymgehalts durch Entnahme von Pankreasgewebe verbietet sich beim Menschen. Es wurde daher die quantitative Absaugung des Duodenalinhalts mit anschließender Bestimmung der Amylase, Lipase sowie des Chymotrypsins und Trypsins als Methode gewählt. Für die quantitative Absaugung des Duodenalinhalts bietet es sich an, dieselbe Dünndarmsonde zu verwenden, über die während der Ernährungsphase die Applikation der Diät erfolgt.

Da im Tierexperiment adaptative Vorgänge bereits nach 24 Stunden nachweisbar sind, erschien beim Menschen ein Zeitraum von 10 Tagen sowohl ausreichend für die zu erwartende Adaptation des Pankreas als auch zumutbar für die Probanden zu sein.

Um die ungestörte Berufstätigkeit der Probanden zu ermöglichen, bot es sich an, eine kontinuierliche pumpengesteuerte Applikation mit Hilfe einer in einer Weste tragbaren Apparatur zu wählen.

Derartige Infusionssysteme haben als Alternative zur parenteralen Ernährung in der letzten Zeit eine zunehmende Bedeutung in der klinischen Routine gewonnen, so daß es von zusätzlichem Interesse war, Akzeptanz und Auswirkungen auf verschiedene Serumparameter im Rahmen der vorliegenden Untersuchung zu erfassen.

2. METHODIK UND PROBANDEN

2.1. Auswahl der Probanden

Die vorliegende Untersuchung wurde an 10 freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt. Es handelte sich um 7 männliche und 3 weibliche Probanden im Alter von 18-36 Jahren. Bei allen wurde durch Prüfung entsprechender Laborparameter und anamnestischer Angaben eine Allgemeinerkrankung ausgeschlossen. Insbesondere gastroenterologische Vorerkrankungen wie Pankreatitis und exokrine Pankreasinsuffizienz wurden erfragt. Alle Probanden wurden einer Oberbauchsonographie unterzogen. Regelmäßiger Alkoholkonsum sowie eine medikamentöse Behandlung waren ebenfalls Ausschlußkriterien. Die Probanden gaben nach Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis.

Eine Übersicht über den Versuchsaufbau bietet Abb. 1.

2.2. Das Diätprotokoll

Um einen Überblick über die Zusammensetzung der Hauptenergieträger in der normalen Nahrung der Probanden zu gewinnen, wurde zunächst in einer Vorphase des Versuchs ein tägliches Diätprotokoll erstellt. Dies geschah über einen Zeitraum von 10 Tagen. Dabei wurden Menge und Art der aufgenommenen Nahrung festgehalten.

2.3. Untersuchte Blutparameter

Bei allen Probanden erfolgte unmittelbar vor Beginn der Funktionsuntersuchung des exokrinen Pankreas eine Blutentnahme, aus der folgende Parameter bestimmt wurden (Abb. 1):

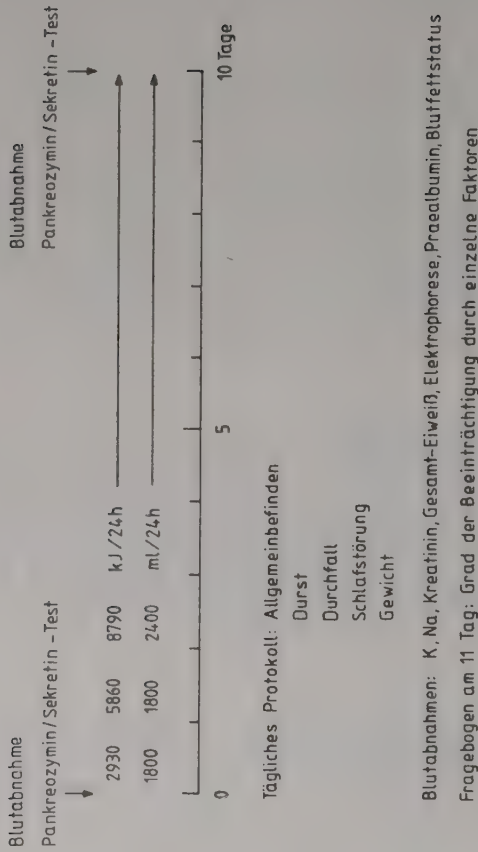


Abbildung 1: Übersicht über den zeitlichen Ablauf der vorliegenden Untersuchung

Elektrolyte (K^+ , Na^+), Kreatinin, Albumin, Praealbumin, Plasma-cholesterin, Plasmatriglyceride, Lipoproteine, Lecithin, Lysolecithin sowie Sphingomyelin.

Im einzelnen wurden dabei folgende laborchemische Bestimmungsmethoden angewendet:

Die Konzentration der Elektrolyte K^+ und Na^+ im Serum wurde flammenphotometrisch gemessen.

Die Kreatininbestimmung erfolgte mit einer modifizierten Jaffé-Methode (Reaktion mit Pikrinsäure im alkalischen Milieu).

Das Serumalbumin wurde gemessen, indem das Gesamteiweiß mit der Biuret-Methode bestimmt und anschließend elektrophoretisch aufgetrennt wurde.

Das Praealbumin wurde mit Hilfe der radialen Immundiffusion bestimmt (im Handel erhältliche Test-Kombination, M-Partigen, Behringwerke, Marburg).

Als Parameter des Fettstoffwechsels wurden das Plasmacholesterin, die Plasmatriglyceride, die Lipoproteine sowie das Lecithin, Lysolecithin und Sphingomyelin bestimmt.

Die Plasmacholesterinkonzentration wurde nach der CHOD-PAP-Methode (im Handel erhältliche Test-Kombination, Boehringer, Mannheim) bestimmt.

Die Plasmatriglyceride wurden nach Saponifikation enzymatisch (im Handel erhältliche Test-Kombination, Boehringer, Mannheim), und die Lipoproteinfraktionen nach Trennung mit der Ultrazentrifuge (HATCH et al., 1968) und Korrektur der Dichtewerte mit unterschiedlichen NaCl-NaBr-Konzentrationen bestimmt (LINDGREN et al., 1972).

Zur Bestimmung der Phospholipide Lecithin, Lysolecithin und Sphingomyelin wurden diese dünnschicht-chromatographisch sichtbar gemacht, abgetrennt und über den Phosphatgehalt spektralphotometrisch bestimmt (GILLET et al., 1975).

2.4. Der Pankreozymin/Sekretin-Test

Alle Versuchspersonen waren angewiesen, 12 Stunden vor Durchführung des Tests nüchtern zu bleiben, und nicht zu rauchen. Nach der initialen Blutentnahme wurde den Probanden eine enterale Ernährungssonde transnasal in die pars descendens des Duodeni gelegt. Die richtige Lage der Sonde wurde durch Aspiration von Duodenalininhalt und Messung des pH-Werts bestätigt. Danach wurde eine Magensonde (8 Ch) transoral in den Magen gelegt.

In einer 30minütigen nichtstimulierten Vorphase wurden Magen- und Duodenalininhalt über die oben beschriebenen Sonden abgesaugt.

Dann erfolgte über eine intravenöse Verweilkanüle eine Bolus-Applikation von 1 klinischen Einheit Sekretin pro Kilogramm Körpergewicht in physiologischer Kochsalzlösung (Kabi Diagnostica, Studsvik, Schweden). Im Anschluß an diese Bolus-Applikation wurde der Duodenalininhalt über 1 Stunde in 10-Minuten-Fractionen gesammelt.

In der darauffolgenden Stunde wurde eine intravenöse Dauerinfusion angelegt, die 1 klinische Einheit Sekretin pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde sowie 75 µg Caerulein (Takus, Farmitalia, Freiburg) pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde in physiologischer Kochsalzlösung enthielt. In den so gesammelten 12 Fractionen wurden die folgenden Parameter bestimmt: Volumen, pH-Wert, Bicarbonatkonzentration, Bilirubinkonzentration.

Die Bicarbonatkonzentration wurde durch Titration mit NaOH nach Aufkochen der Probe über 10 Minuten gemessen. Für die Auswertung wurde als Ausdruck der hydrokinetischen Pankreasfunktion die maximale Bicarbonatkonzentration in der ersten Phase des Pankreozymin/Sekretin-Tests, also nach der Sekretin-Bolus-Injektion herangezogen.

Die Bilirubinkonzentration wurde spektralphotometrisch bei 578 nm gemessen (im Handel erhältliche Testkombination, Boehringer, Mannheim).

Für die Enzymbestimmungen wurden jeweils zwei Fraktionen des gewonnenen Pankreassekrets zusammengefaßt, so daß sechs Proben resultierten. In ihnen wurde die Konzentration der folgenden Enzyme bestimmt: α -Amylase, Lipase, Trypsin und Chymotrypsin.

Die α -Amylase ist ein Enzym, das im exokrinen Pankreas gebildet wird und die Fähigkeit besitzt, Stärke und Glykogen zu spalten. Bei dieser Hydrolyse entstehen als Abbauprodukte Oligo- und Disaccharide. Diese reagieren bei Temperaturen von über 100°C mit einem Farbreagenz, der 3.5-Dinitrosalicylsäure. In dieser Reaktion wird die 3.5-Dinitrosalicylsäure zu Aminosalicylsäure reduziert. Die Aminosalicylsäure weist bei 546 nm ein Absorptionsmaximum auf und kann somit bei dieser Wellenlänge spektralphotometrisch bestimmt werden. Die meßbare Extinktion nach Inkubation der Substanzen ist dadurch ein indirektes Maß für die Aktivität der α -Amylase (COLOWICK et al., 1955).

Als ein weiteres Enzym im Pankreassaft wurde die Lipase gemessen. Sie katalysiert die Aufspaltung von Triglyceriden in freie Fettsäuren und Glycerin. Es wurde eine kinetische Methode verwendet, bei der die Säuregruppen der entstehenden Fettsäuren konstant mit Natronlauge abtitriert werden. Für diese Iso-pH-Technik wurde ein automatischer Titrator (Radiometer Copenhagen, Dänemark) verwendet. Die dabei pro Zeiteinheit verbrauchte Natronlauge ist ein indirektes Maß für die Aktivität der Lipase (MARCHIS-MOUREN et al., 1959).

Das Trypsin ist ebenso wie das Chymotrypsin eine Endopeptidase, das heißt ein Enzym, welches Peptidbindungen im Inneren eines Moleküls spaltet. Das Trypsin greift bevorzugt Bindungen mit den Aminosäuren L-Arginin und L-Lysin an, während Chymotrypsin bevorzugt Bindungen mit den Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan spaltet. Man benutzt deswegen zur Bestimmung der Aktivitäten beider Enzyme eine synthetische Verbindung, die eine entsprechende Aminosäure enthält. Im Falle des Trypsins handelt es sich um den p-Toluolsulfonyl-L-Argininmethylester. Er reagiert unter der Einwirkung des Enzyms zu Toluensulfonyl-L-Arginin, das spektral-

photometrisch eine höhere Extinktion aufweist als das Ausgangsprodukt. Bei 247 nm kann man diese Extinktionszunahme verfolgen, die proportional zur Aktivität des Trypsins ist (HUMMEL et al., 1959).

Zur Bestimmung der Aktivität des Chymotrypsins wurde der N-Benzoyl-L-Tyrosinäthylester verwendet, der durch Chymotrypsin zu N-Benzoyl-L-Tyrosin umgewandelt wird. Mißt man photometrisch die Extinktionsänderung dieser Reaktion bei 256 nm, so ist sie ein indirektes Maß für die Aktivität des Chymotrypsins (HUMMEL et al., 1959).

Bei beiden Bestimmungen handelt es sich um kinetische Methoden, während es sich bei der Messung der α -Amylase-Aktivität um eine Endpunkt-Bestimmung handelt.

Einen genauen Überblick über die verwendeten Reagenzien und die Durchführung der Enzym-Bestimmungen der α -Amylase, Lipase, des Trypsins und Chymotrypsins bietet der Anhang.

Mathematische Auswertung

Die Bestimmung der oben beschriebenen Enzyme erfolgte aus den Proben der zweiten Phase des Pankreozymin/Sekretin-Tests, also während der Dauerinfusion von Sekretin und Caerulein, und ist damit Ausdruck der ekbolischen Pankreasfunktion.

Für die Auswertung der Enzyme wurden Sekretionsraten in U/min berechnet. Sie ergeben sich aus der Aktivität des Enzyms in U/ml multipliziert mit dem Duodenalsaftvolumen in ml/min.

Trotz der angewendeten Absaugtechnik lassen sich mitunter Einschränkungen in der quantitativen Erfassung der Enzym-Aktivitäten nicht ganz ausschließen. Zur Korrektur dieses möglichen Fehlers wurde ein Quotient aus Lipase und Amylase gebildet.

2.5. Das enterale Ernährungssystem

Das Ernährungssystem besteht aus einer individuell anpassbaren Trägerweste, in die eine Infusionspumpe sowie ein Vorratsbeutel integriert ist (Abb. 2).

Die Infusionspumpe (Fresenius, Bad Homburg, Abmessung 14x6x3 cm) wird durch einen Akku betrieben. Dieser Akku wurde nachts an ein Schnelladegerät angeschlossen, wodurch der Akku-Betrieb über mindestens 18 Stunden gewährleistet war. Die stündliche Förderleistung ist stufenlos regelbar bis auf maximal 250 ml/h.

Der Vorratsbeutel hat ein Fassungsvermögen von 1000 ml und wurde vor jeder neuen Füllung ausgewechselt.

Die Duodenalsonde (Freka, Fresenius, Bad Homburg) besteht aus Polyurethan und besitzt einen Führungsmandrin. Die Länge beträgt 120 cm bei einem Außendurchmesser von 2.8 mm und einem Innendurchmesser von 2.1 mm.

Alle Probanden gingen ihrer normalen Berufstätigkeit nach, um so die Akzeptanz eines solchen Systems in der ambulanten Behandlung beurteilen zu können.

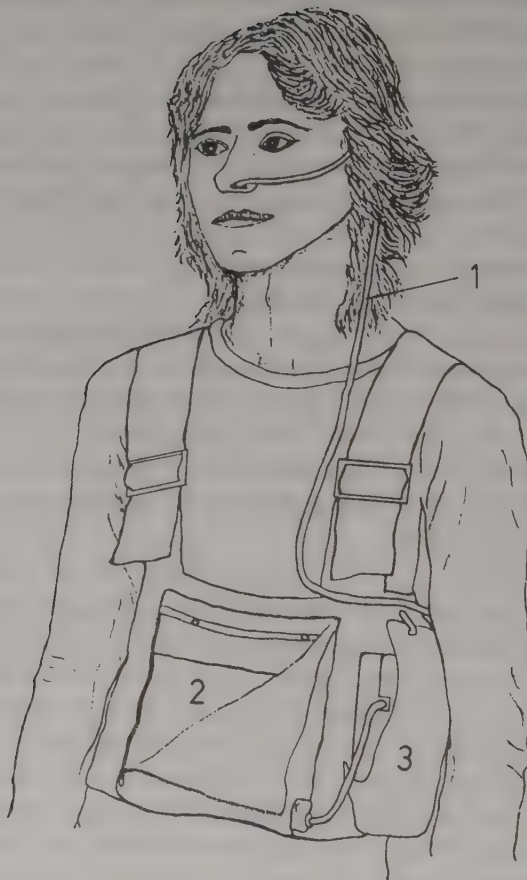


Abbildung 2: Das enterale Ernährungssystem

- 1 = Nasoduodenale Ernährungssonde
- 2 = Reservoir der Sondenkost
- 3 = Pumpe zur kontinuierlichen Infusion

2.6. Zusammensetzung und Applikationsmodus der verwendeten Elementardiät

Zur Anwendung kam eine niedermolekulare vollresorbierbare ballastfreie Formeldiät (Survimed, Fresenius, Bad Homburg), die wie folgt zusammengesetzt ist (Tab. 2):

76 Energie-% machen Kohlenhydrate (80 % Oligosaccharide, 20 % Monosaccharide) aus; 14 Energie-% Proteine (85 % Oligopeptide, 15 % Polypeptide); 10 Energie-% Fette (mehr als 90 % C₁₈-Fettsäuren).

Der Tagesbedarf an essentiellen Aminosäuren, essentiellen Fettsäuren, Mineralstoffen und Vitaminen ist ebenfalls gedeckt. Die Elementardiät ist gluten-, cholesterin- und purinfrei. Die angewendete Elementardiät steht in vier verschiedenen Geschmacksrichtungen zur Verfügung. Für Auswahl der Elementardiät war die gute Sondengängigkeit das wichtigste Kriterium. Dieses Kriterium wurde nur von der Geschmacksrichtung "Banane" erfüllt.

Um osmotischen Diarrhoen vorzubeugen, wurde die Kaloriendichte und Menge über drei Tage langsam erhöht. Es wurde mit einer Menge von 1800 ml/24h bei 2930 kJ/24h begonnen (= ca. 150 mosmol/l) und über 1800 ml/24h bei 5860 kJ/24h (= ca. 250 mosmol/l) auf 2400 ml/24h bei 8790 kJ/24h (= ca. 300 mosmol/l) erhöht (Abb. 1).

Protein	74 g (14 Energie-%)
Fett	23 g (10 Energie-%)
Kohlenhydrate	401 g (76 Energie-%)

Na ⁺	50 mmol
K ⁺	50 mmol
Ca ⁺⁺	25 mmol

P	1.6 g
Fe ⁺⁺	10.2 mg

Essentielle Vitamine, Aminosäuren und Fettsäuren

Tabelle 2: Zusammensetzung der verwendeten Elementardiät

2.7. Das Tagesprotokoll

Allen Probanden wurde ein Protokoll ausgehändigt, das täglich auszufüllen war. Es enthielt neben möglicherweise zu erwartenden Nebenwirkungen einer enteralen Alimentation wie Durst, Hunger und Durchfall auch Fragen der Befindlichkeit unter dem Einsatz des Systems. Hierbei mußte das Allgemeinbefinden eingeschätzt, sowie die Frage nach Schlafstörungen beantwortet werden.

Die Probanden hatten eine der vorgegebenen Formulierungen anzu-
kreuzen. Ein Blatt des Tagesprotokolls ist in Abb. 3 wiedergegeben.

Die Versuchspersonen wurden außerdem gebeten, täglich zur gleichen Zeit ihr Körpergewicht auf den im Haushalt vorhandenen Personenwaagen zu messen und auf dem Protokoll zu vermerken.

Allgemeinbefinden: ☐ gut ☐ mäßig ☐ schlecht

Durst: ☐ kein Durstgefühl ☐ gering ☐ stark

Hunger: ☐ nein ☐ erträglich ☐ fast unerträglich

Durchfall: ☐ nein ☐ ja ☐ überwiegend breiig
☐ überwiegend wässrig
☐ 0-4 ☐ 5-8 ☐ mehr

Schlafstörung: ☐ nein ☐ Einschlafstörung
☐ Durchschlafstörung

Gewicht: kg

2.8. Fragebogen zur Compliance der Probanden

Am 11. Tag nach Abschluß des 2. Pankreozymin/Sekretin-Tests wurde den Probanden ein Fragebogen mit 23 Fragen vorgelegt (Anhang 2).

Der Fragebogen war so angelegt, daß das gesamte Spektrum möglicher Beeinträchtigungen erfaßt wurde.

Da gerade der ambulante Einsatz des enteralen Ernährungssystems ein wichtiger Gesichtspunkt für die Anwendung ist, waren Fragen enthalten, die die Möglichkeit des Systems in dieser Hinsicht prüfen sollten. So z. B. die Einschätzung des sozialen Kontaktes und seiner möglichen Änderungen während der Testphase und die Reaktionen der Umwelt auf den Probanden. Diese Fragen können unter dem Stichwort "soziale" Faktoren der enteralen Sondenernährung zusammengefaßt werden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt war die Befindlichkeit der Probanden bezüglich der veränderten Nahrungsaufnahme während der enteralen Sondenernährung. Fragen nach vermehrtem Appetit, Hungergefühl, der Beeinträchtigung durch fehlende orale Nahrungsaufnahme und der Beeinträchtigung durch die Aufnahme von nur flüssiger Nahrung sollten Aufschluß darüber bringen, wie die Versuchspersonen auf die ungewohnte Art der Nahrungsaufnahme reagieren. Diese und die Fragen z. B. nach verändertem Schlafverhalten und der Beobachtung einer aggressiveren Grundstimmung können unter dem Stichwort "psychische" Faktoren aufgeführt werden.

Daneben waren die Fragen nach systembedingten Belästigungen wie Pumpengeräusch, Irritationen der Haut und Schleimhäute durch Pflaster und Sonde sowie Schluckstörung und Aufstoßen von Bedeutung. Die Handlichkeit der Weste und die Bewertung der Möglichkeiten der selbständigen Körperpflege gehören ebenfalls in diesen Fragenkomplex, der sich unter dem Stichwort "technische" Faktoren vereinigen läßt.

Die einzelnen Sachverhalte wurden als Aussagesätze formuliert, in denen eine 5stufige Skala enthalten war, die von "gar nicht" über "mäßig" bis zu "stark" reichte. Am Ende des Fragebogens hatten die Probanden Gelegenheit, Kritik und eigene zusätzliche Beobachtungen zu vermerken.

2.9. Statistische Methode

Der Vergleich der Blutparameter sowie der Parameter des Pankreozymin/Sekretin-Tests vor und nach der 10-tägigen Ernährungsphase wurde mit Hilfe des Vorzeichentests vorgenommen (DIXON und MOOD, 1946). Dieser Test dient zur Prüfung des Unterschieds der zentralen Tendenz zweier verbundener Stichproben. Die einzelnen Paare brauchen nicht einer gemeinsamen Grundgesamtheit zu entstammen. Die Null-Hypothese des Tests lautet:

Die Differenzen der Beobachtungspaare unterscheiden sich im Durchschnitt nicht von Null; etwa die Hälfte der Differenzen hat ein negatives Vorzeichen, die andere Hälfte ein positives Vorzeichen.

Weisen die Beobachtungspaare keine Differenz auf, so spricht man von einer Null-Differenz. Null-Differenzen bleiben im Rahmen dieses Tests unberücksichtigt, das heißt, das Wertepaar wird eliminiert und der Stichprobenumfang verringert sich um einen Fall.

Die Null-Hypothese wird abgelehnt, wenn die Vertrauensgrenzen unter- oder überschritten werden. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit (p) von weniger als 0.05 wurde dabei als signifikant betrachtet. Sie entsprach bei einem Stichprobenumfang von $n = 10$ einer unteren Vertrauensgrenze von 2 und einer oberen Vertrauensgrenze von 8. Die Vertrauensgrenzen sind in entsprechenden Tabellen statistischer Handbücher nachzuschlagen (SACHS, 1974).

3. ERGEBNISSE

3.1. Auswertung des Diätprotokolls

Vor Beginn des Versuchs wurden die Probanden gebeten, über 10 Tage ihre Nahrungsaufnahme zu protokollieren. Aus den angegebenen Nahrungsmitteln wurden die Anteile an Kohlenhydraten, Fett und Protein mit Hilfe von Kalorientabellen (Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Teilband Körperflüssigkeiten, 8. Auflage, Basel, 1977) errechnet und in kJ% ausgedrückt (Abb. 4). Sie stellen für jeden Probanden einen Durchschnittswert der protokollierten 10 Tage dar. Daneben wurde ein kJ-Durchschnittswert errechnet.

Aus diesen Einzelwerten wurde ein Durchschnitt für das Gesamtkollektiv der Probanden gebildet und den Werten der anschließend verabreichten Elementardiät gegenübergestellt.

Der Vergleich der normalen Ernährung mit der Elementardiät zeigt einen deutlich höheren Anteil von Kohlenhydraten in der Elementardiät (76 kJ%) gegenüber der normalen Nahrung (41 kJ%). Ebenso deutlich ist der Unterschied beim Fettgehalt. Hier hat die normale Kost einen hohen Fettanteil (45 kJ%) gegenüber der Elementardiät (11 kJ%). Die Proteinanteile beider Kostformen liegen in der gleichen Größenordnung.

Die hier angewendete Elementardiät kann demzufolge als kohlenhydratreich und fettarm charakterisiert werden.

Die kJ-Menge der einzelnen Probanden reichte von 5186 kJ bis 16273 kJ. Sie lag im Durchschnitt aller Probanden bei 10833 kJ und damit etwas höher als die kJ-Menge der Elementardiät (8800 kJ).

Person	Kohlenhydrate (kJ%)	Fett (kJ%)	Protein(kJ%)	kJ
01	31	52	17	9231
02	49	39	12	9568
03	44	44	12	5187
04	45	43	12	13041
05	30	47	23	8676
06	44	44	12	9408
07	38	47	15	12668
08	41	47	12	16273
09	36	48	16	10952
10	52	34	14	13331
$\bar{x}$	41	45	14	10833
Elementardiät	76	11	13	8800

Abbildung 4: Ergebnisse des Diätprotokolls

3.2. Blutparameter

Die Elektrolyte Na^+ und K^+ zeigten beide einen signifikanten Abfall nach der 10tägigen Ernährung mit der Elementardiät (Abb. 5).

Die Konzentration des Na^+ sank im Mittel von 140.5 mmol/l auf 138.2 mmol/l, blieb damit aber im Normbereich.

Die Konzentration des K^+ dagegen sank im Mittel von 4.1 mmol/l auf 3.7 mmol/l, liegt also im unteren Normbereich. In zwei Fällen wurden pathologische Serum-Konzentrationen von 3.2 mmol/l erreicht.

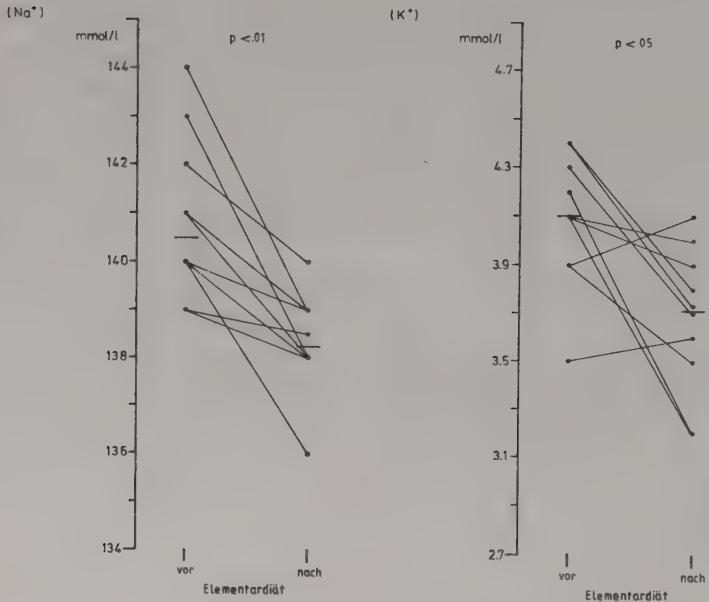


Abbildung 5: Konzentrationen der Elektrolyte im Serum

Die Konzentration des Kreatinins im Serum nach der Ernährung mit der Elementardiät zeigt keine signifikante Änderung (Abb. 6).

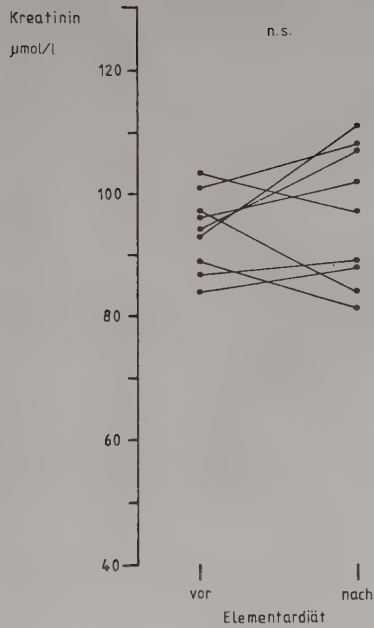


Abbildung 6: Konzentrationen des Kreatinins im Serum

Die Konzentration des Albumins sowie des Praealbumins war nicht signifikant verändert nach der Ernährung mit der Elementardiät (Abb. 7).

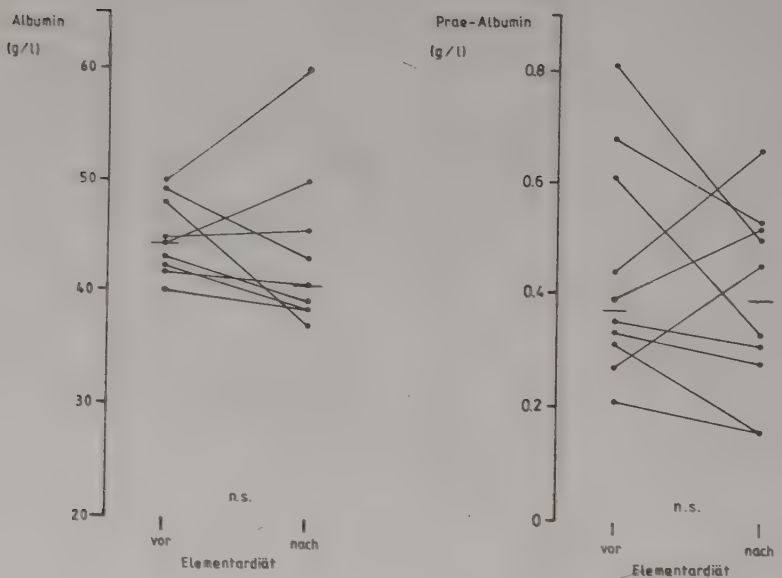


Abbildung 7: Konzentration des Albumins und Praealbumins im Serum

Bei den Blutfetten ergaben sich folgende Ergebnisse:

Die Cholesterinkonzentration im Serum war nach der Ernährung mit der Elementardiät signifikant erniedrigt (Abb. 8). Die mittlere Serum-Konzentration sank von 4.7 mmol/l auf 3.3 mmol/l.

Die Messung der Konzentrationen der Triglyceride im Serum ergab keine signifikante Änderung durch die Ernährung mit der Elementardiät (Abb. 8).

Der Arteriosklerose-Index, der aus der Konzentration der LDL-Fraktion und der HDL-Fraktion gebildet wird, zeigte keine signifikante Änderung (Abb. 8).

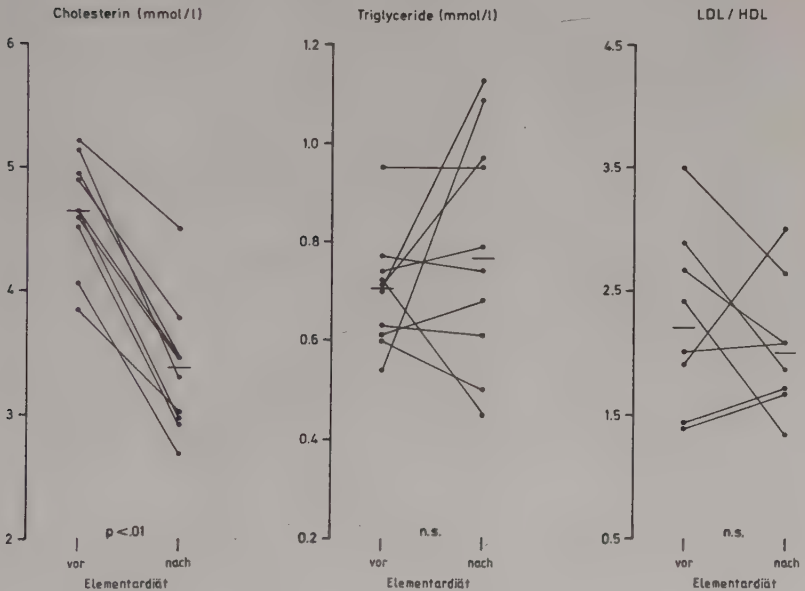


Abbildung 8: Konzentration des Cholesterins und der Triglyceride im Serum sowie Arteriosklerose-Index

Als Ergänzung zur Bestimmung der Konzentration von Cholesterin und Triglyceriden im Serum wurden als weitere Fettstoffwechsel-Parameter das Lecithin, Lysolecithin und Sphingomyelin bestimmt.

Alle drei Fettstoffwechsel-Parameter wiesen nach der Ernährung mit der Elementardiät einen signifikanten Abfall gegenüber dem Vortest auf (Abb. 9).

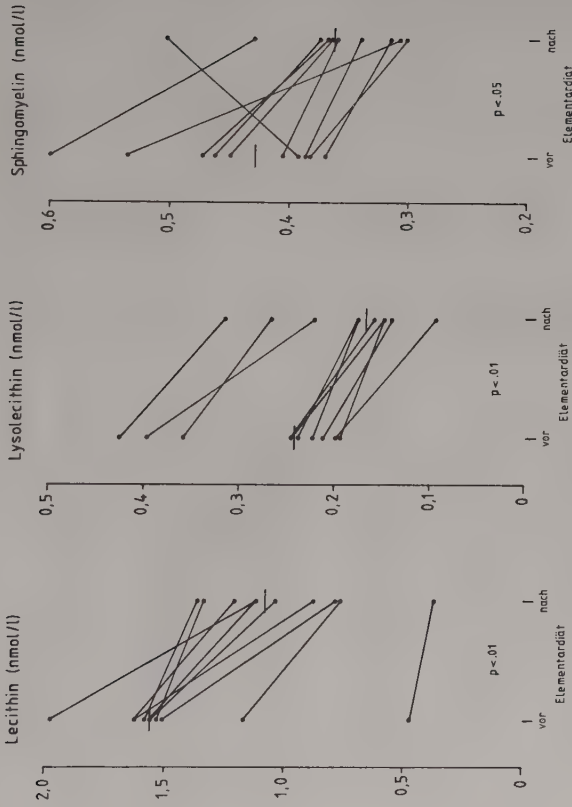


Abbildung 9: Konzentration des Lecithins, Lysolecithins und Sphingomyelins im Serum der Probanden vor und nach der 10tägigen Ernährung mit Elementardiet

Die Auswertung der Blutbilder und Differentialblutbilder der Probanden vor und nach der 10tägigen Ernährung mit der Elementardiät ergab keine signifikante Änderung der untersuchten Parameter (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, MCV, Hb_E , Thrombozyten).

Die Werte des Hämoglobins, Hämatokrits und der Leukozyten sind in der Tabelle 3 zusammengefaßt.

Person	Hb (g%)		Hämatokrit (%)		Leukozyten ($\times 10^3$)	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
	Elementardiät		Elementardiät		Elementardiät	
1	14.2	13.1	42.2	37.6	5.1	5.7
2	14.8	14.8	43.9	42.8	5.8	4.8
3	15.2	14.5	43.7	43.6	4.4	4.2
4	15.2	16.2	45.3	47.9	6.7	5.6
5	15.2	14.6	44.8	42.7	3.1	3.3
6	15.7	15.2	47.5	44.2	6.2	5.7
7	14.0	15.7	43.0	47.2	3.7	3.8
8	14.3	13.1	40.4	37.1	3.5	3.9
9	14.6	15.2	44.6	44.1	4.7	5.9
10	16.1	14.6	46.4	43.2	6.3	6.0

Tabelle 3: Hämoglobin, Hämatokrit und Leukozyten im Blut der Probanden vor und nach Ernährung mit der Elementardiät

3.3. Pankreozymin/Sekretin-Test

Die Volumensekretion nach der Ernährung mit der Elementardiät zeigte keine signifikante Änderung gegenüber dem Vorwert (Abb. 10).

Die Bicarbonat-Konzentration des exokrinen Pankreassekrets zeigte ebenfalls keine signifikante Änderung nach der Ernährung mit der Elementardiät (Abb. 10).

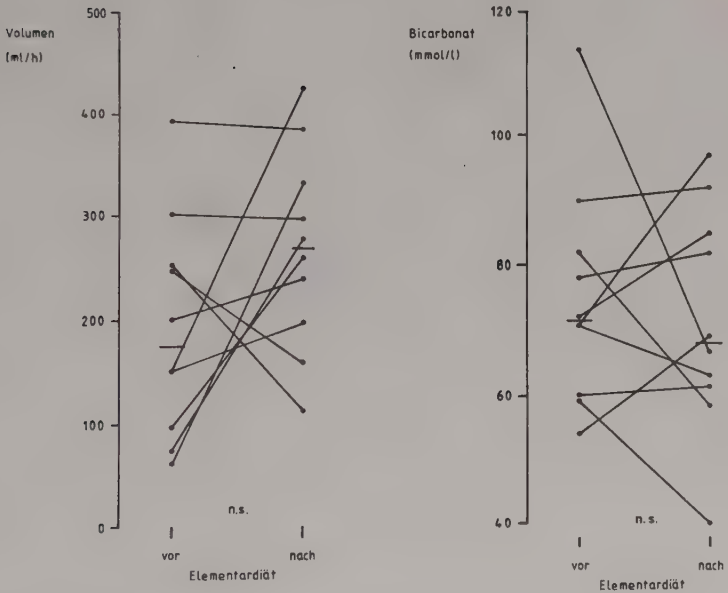


Abbildung 10: Volumensekretion des exokrinen Pankreas und Bicarbonat-Konzentration des Pankreassekrets

Die Konzentration des Bilirubins im Pankreassekret stieg nach der 10tägigen Ernährung mit der Elementardiät signifikant an (Abb. 11).

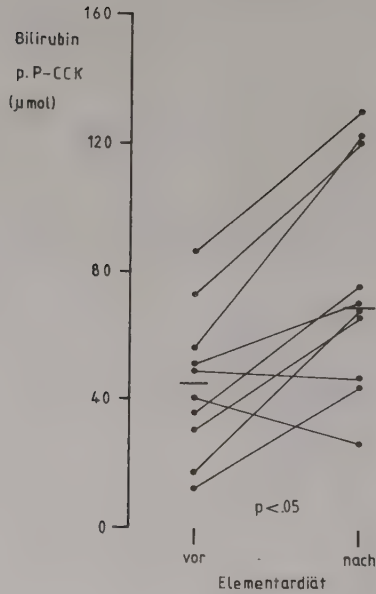


Abbildung 11: Konzentration des Bilirubins im Sekret des exokrinen Pankreas

Die Bestimmung der Aktivitäten der Enzyme des exokrinen Pankreas zeigte folgende Ergebnisse:

Die Aktivität der α -Amylase im Anschluß an die Ernährung mit der Elementardiät ergab keinen signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangswert (Abb. 12).

Die Aktivität der Lipase wies ebenfalls keine signifikante Änderung nach der Ernährung mit Elementardiät auf (Abb. 12).

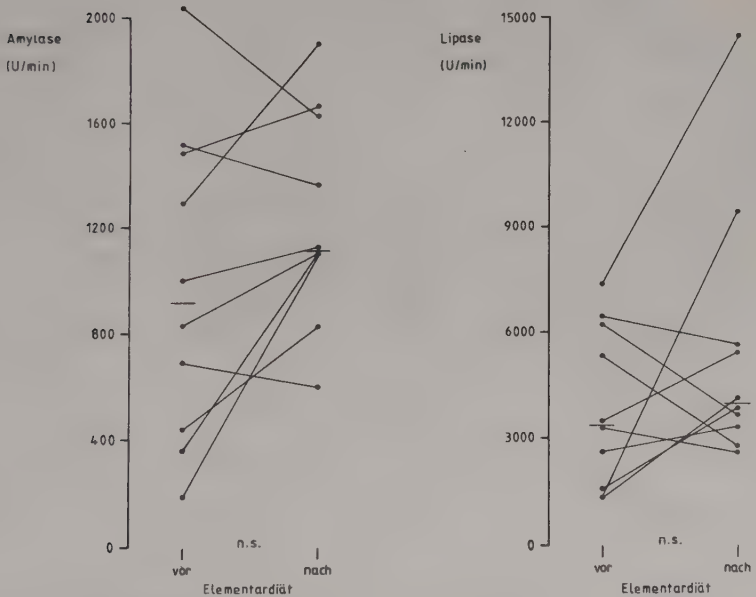


Abbildung 12: Aktivitäten der α -Amylase und Lipase im Sekret des exokrinen Pankreas

Der Quotient aus den Aktivitäten der Lipase und der α -Amylase zeigte keine signifikante Veränderung nach der 10tägigen Ernährung mit der Elementardiät (Abb. 13).

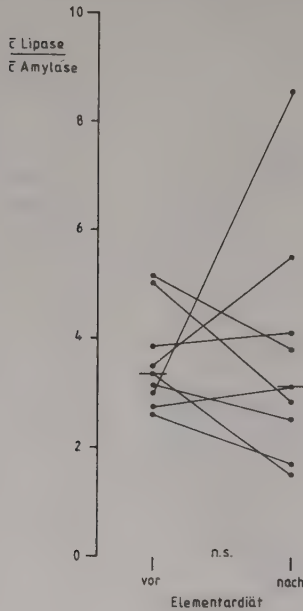


Abbildung 13: Quotient aus den Lipase- und α -Amylase-Aktivitäten

Die Aktivitäten der Proteasen Chymotrypsin und Trypsin änderten sich nach der Ernährung mit der Elementardiät deutlich.

Die Bestimmung der Aktivität des Chymotrypsins ergab einen signifikanten Anstieg (Abb. 14).

Dieses Ergebnis konnte auch für das Trypsin gefunden werden (Abb. 14).

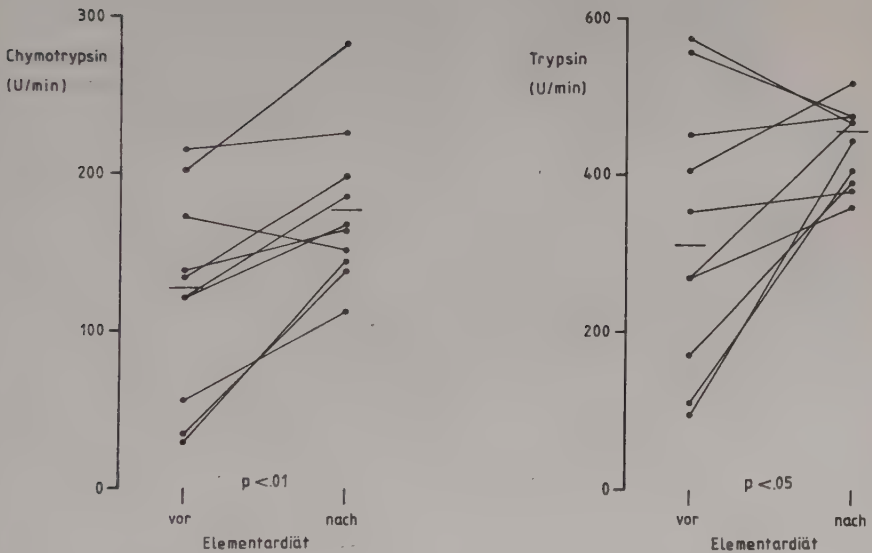


Abbildung 14: Aktivitäten des Chymotrypsins und Trypsins im Sekret des exokrinen Pankreas

3.4. Auswertung des Tagesprotokolls

3.4.1. Allgemeinbefinden

Zu der täglichen Einschätzung des Allgemeinbefindens standen den Versuchspersonen die Antworten "gut", "mäßig" und "schlecht" zur Auswahl. Keine der Versuchspersonen bezeichnete ihren Zustand während der 10 Tage als "schlecht". In den ersten zwei Tagen beurteilte die Hälfte der Versuchspersonen ihr Allgemeinbefinden als "gut", die andere Hälfte als "mäßig". Im weiteren Verlauf der Untersuchung nahm der Anteil der Probanden, die ihr Allgemeinbefinden als "gut" bezeichneten, zu. Die Mehrheit der Probanden blieb bei dieser Beurteilung bis zum Versuchsende (Abb. 15).

Alle Versuchspersonen gingen während des Untersuchungszeitraums ihrer gewohnten beruflichen Tätigkeit ohne Einschränkung nach. Keiner der Probanden mußte den Versuch vorzeitig abbrechen.

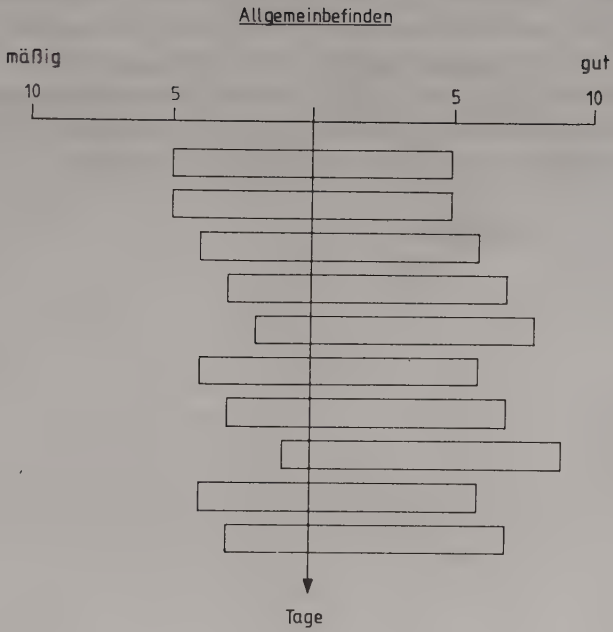


Abbildung 15: Beurteilung des Allgemeinbefindens durch die Versuchspersonen während der 10tägigen Ernährung mit Elementardiät

3.4.2. Hunger

Die Versuchspersonen hatten bei diesem Kriterium die Möglichkeit, bei bestehendem Hungergefühl dieses als "erträglich" oder "fast unerträglich" zu spezifizieren. Während der ersten drei Versuchstage vermerkte die Mehrzahl der Probanden ein Hungergefühl; ein Teil von ihnen bezeichnete es als "fast unerträglich" (Abb.16). Bei der Mehrheit der Probanden hielt das Hungergefühl bis zum Versuchsende an, es wurde jedoch von keiner Versuchsperson mehr als "fast unerträglich" bezeichnet. Es gab auch Probanden, die während des gesamten Versuchs kein Hungergefühl beschrieben.

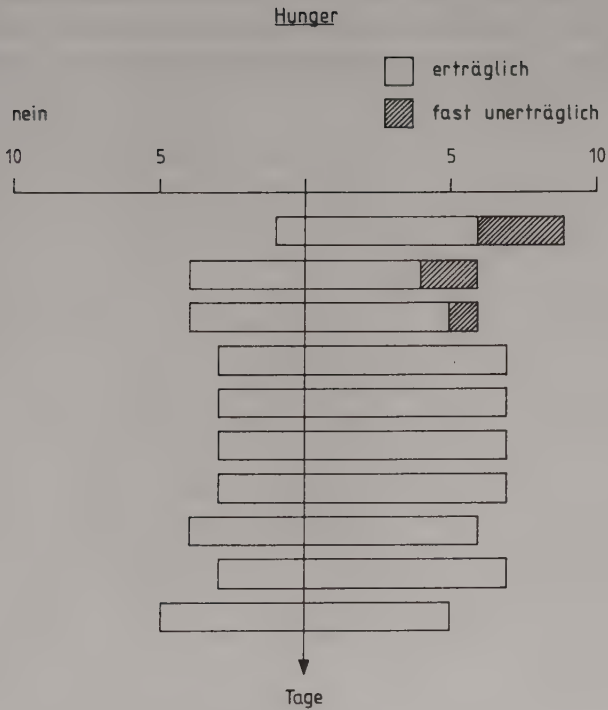


Abbildung 16: Hungergefühl der Versuchspersonen während der 10tägigen Ernährung mit Elementardiät

3.4.3. Durst

Die Mehrzahl der Versuchspersonen verneinte ein Durstgefühl unter der täglichen Gabe von zunächst 1800 ml Flüssigkeit in den ersten beiden Tagen, wie auch bei 2400 ml Flüssigkeitszufuhr während der restlichen Tage (Abb. 17). Von den Versuchspersonen, die ein Durstgefühl angaben, wurde die Beeinträchtigung als "gering" bezeichnet. Keine der Versuchspersonen machte die Angabe eines "starken" Durstgefühls.

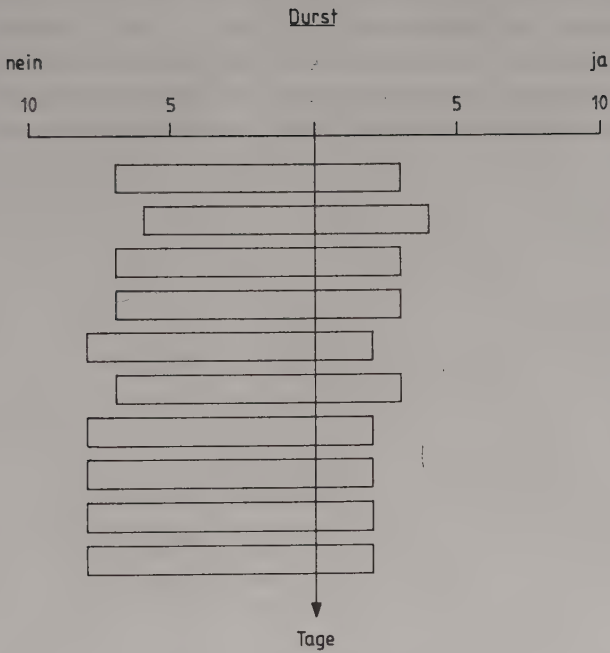


Abbildung 17: Durstgefühl der Versuchspersonen während der 10tägigen Ernährung mit Elementardiät

3.4.4. Durchfall

Bei bestehendem Durchfall sollten die Versuchspersonen die Stuhlfrequenz (0-4/Tag, 5-8/Tag) und Stuhlkonsistenz (breiig, wässrig) angeben. Nur eine der Versuchspersonen bemerkte während des gesamten Versuchszeitraums eine leichte Erhöhung der Stuhlfrequenz bis auf maximal vier Stühle pro Tag, die von breiiger Konsistenz waren (Abb. 18). Keine der Versuchspersonen hatte wäßrige Durchfälle. Bei drei Probanden trat außerdem im Anschluß an die kalorische Aufbauphase für einen Tag eine Durchfallneigung auf.

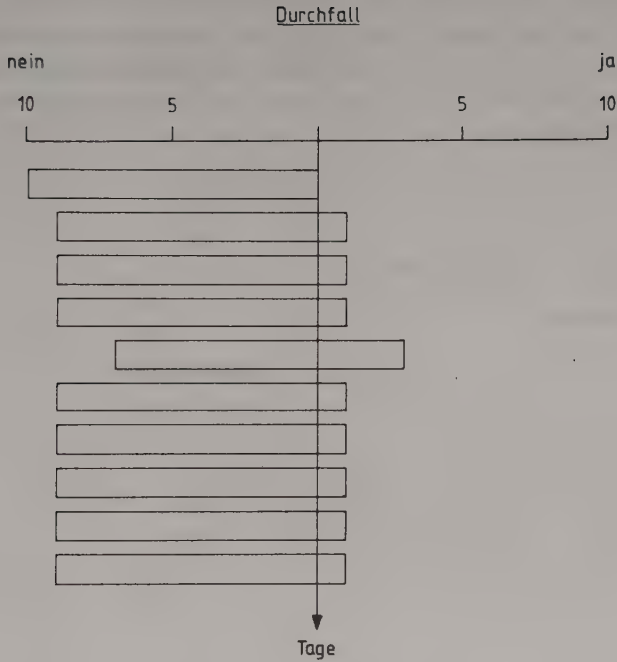


Abbildung 18: Durchfälle der Versuchspersonen während der 10tägigen Ernährung mit Elementardiät

3.4.5. Schlafstörungen

Die Versuchspersonen wurden gebeten, aufgetretene Schlafstörungen als Einschlaf- oder Durchschlafstörung zu charakterisieren. Bei 84 von 100 möglichen Versuchspersonennächten wurde keine Schlafstörung angegeben (Abb. 19). Neun Mal traten Einschlaf- und sieben Mal Durchschlafstörungen auf. Die Durchschlafstörungen resultierten ausnahmslos aus der Lösung der Verbindung zwischen Naso-Duodenalsonde und Infusionssystem und den damit verbundenen Unannehmlichkeiten.

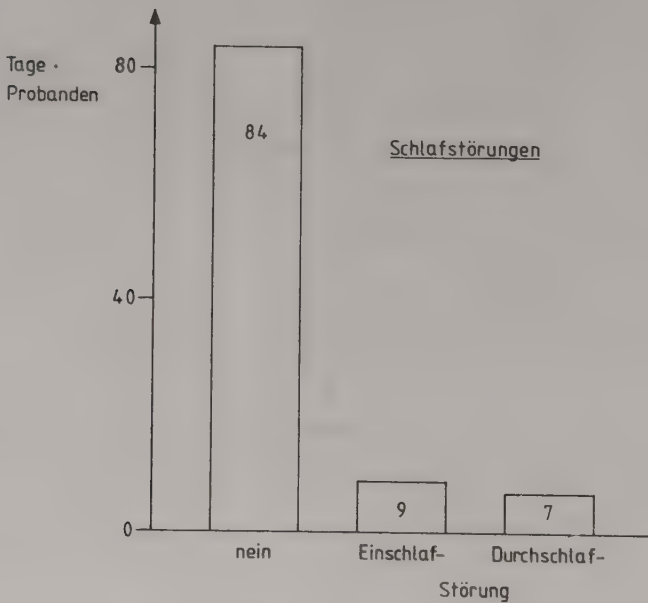


Abbildung 19: Schlafstörungen der Versuchspersonen während der 10tägigen Ernährung mit Elementardiät

3.4.6. Verlauf der Körpergewichte

Die Versuchspersonen zeigten während der 10tägigen Ernährungsphase mit der Elementardiät keine wesentlichen Veränderungen ihrer Körpergewichte (Abb. 20). Zur graphischen Darstellung wurde eine Prozentskala gewählt, bei der die Ausgangsgewichte als 100 % markiert und die Gewichtsänderungen als prozentuale Abweichungen vom Ausgangswert dargestellt wurden.

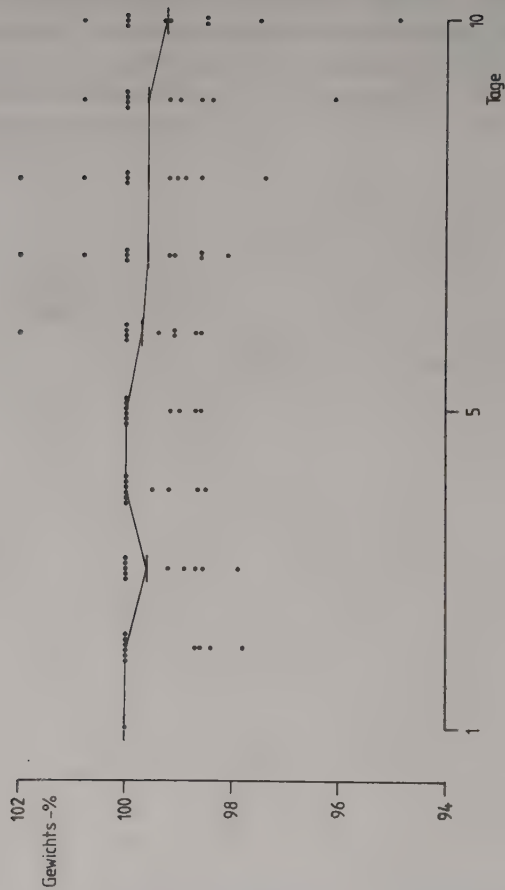


Abbildung 20: Verlauf der Körpergewichte der Probanden während der Ernährung mit Elementardiät

3.5. Auswertung des Compliance-Fragebogens

Die Auswertung des Fragebogens ergab, daß das Fremdkörpergefühl im Hals, verursacht durch die Sonde, relativ die stärkste Beeinträchtigung darstellte (Abb. 21), auf der Skala entsprach der Beeinträchtigungsgrad der Stufe "mäßig".

Das annähernd gleiche Maß an Beeinträchtigung erreichte das Kriterium "angeschaut werden". Es zählt zur Gruppe der im Methodenkapitel eingeführten "sozialen" Faktoren.

Als deutlich geringer empfundene Beeinträchtigungen folgen zwei der Kategorie "psychische" Faktoren zuzuordnende Sachverhalte: die fehlende Aufnahme normaler Nahrung und das Gefühl vermehrten Appetits.

Es schließt sich eine Gruppe von Belästigungen an, die sich unter dem Stichwort "technische" Faktoren zusammenfassen läßt: Mißempfindungen an der Nase, Beeinträchtigung durch das Pumpengeräusch sowie den Bananengeschmack der Elementardiät.

Von weiterhin absteigender Wertigkeit in der Einschätzung der Versuchspersonen war eine Gruppe von "psychischen" Faktoren wie die Aufnahme von nur flüssiger Nahrung, einem schlechteren Schlafverhalten, einer erhöhten Aggressivität und eines verstärkten Hungergefühls.

Angaben wie geringer sozialer Kontakt, Mundtrockenheit, behinderte Atmung, Durst und Magenschmerzen wurden sehr selten angegeben und stehen ganz am Schluß der Liste.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß die maximal erreichte Beeinträchtigung nur mäßiggradig war. Es führte das Fremdkörpergefühl im Hals zusammen mit der Reaktion der Umwelt auf den Probanden. Die Mehrzahl der "technischen" Faktoren erreichte einen höheren Grad an Beeinträchtigung als die Gruppe der "psychischen" Faktoren.

GRAD DER BEEINTRÄCHTIGUNG

NICHT

MAESSIG

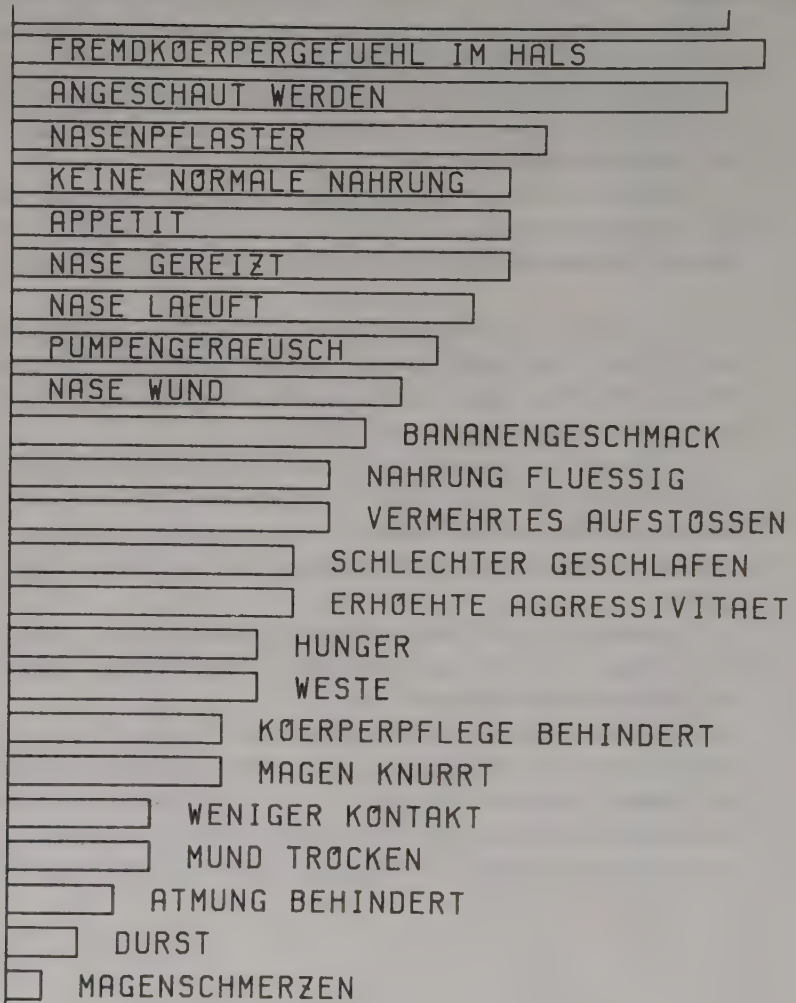


Abbildung 21: Ergebnisse des Compliance-Fragebogens, angegeben ist der mittlere Beeinträchtigungsgrad aller 10 Probanden

Der Compliance-Fragebogen bestätigt darüber hinaus die Ergebnisse des Tagesprotokolls bezüglich des Hunger- und Durstgefühls wie auch der Schlafstörungen. Die Angabe der Mehrzahl der Versuchspersonen im Tagesprotokoll, das Hungergefühl sei erträglich gewesen, spiegelt sich im Platz dieses Kriteriums in der unteren Hälfte der Liste wider. Diese Übereinstimmung trifft auch für das Schlafverhalten zu. Die Angabe des überwiegenden Fehlens eines Durstgefühls im Tagesprotokoll findet seinen Ausdruck im vorletzten Platz dieses Kriteriums in der Liste der Ergebnisse des Compliance-Fragebogens.

4. DISKUSSION

Die Bestimmung von Serumparametern, die Quantifizierung der exokrinen Pankreassekretion und die Ermittlung von subjektiven Akzeptanzparametern vor, während und nach der 10tägigen Applikation einer Oligopeptiddiät erbrachte folgende Ergebnisse:

1. Unter den gewählten Versuchsbedingungen ließ sich eine dem Tierversuch vergleichbare Adaptation des exokrinen Pankreas nicht aufzeigen. Allerdings fand sich ein signifikanter Anstieg der Proteasensekretion.
2. Die eingesetzte Ernährungsform, die kontinuierliche intraduodenale Applikation einer Elementardiät, stellt eine praktikable, pflegerisch wenig aufwendige, kostengünstige und risikoarme Alternative zur parenteralen Ernährung dar, wobei der Belastungsgrad durchaus zumutbar ist.

Diese Ergebnisse bedürfen im einzelnen der Diskussion.

4.1. Auswirkung der enteralen Ernährung auf die Pankreassekretion

Die Analyse des Diätprotokolls, das alle Probanden vor Beginn des Versuchs über 10 Tage geführt hatten, brachte Aufschluß über die normalen Ernährungsgewohnheiten der Versuchspersonen. Es zeigte, daß die Verteilung der Hauptnahrungsbestandteile bei den Versuchspersonen ähnlich war. Danach ergab sich im Durchschnitt eine Nährstoffrelation von 41 % Kohlenhydrate, 45 % Fett und 13 % Protein. Die verwendete Elementardiät hat dagegen ein deutlich anderes Spektrum der Nährstoffanteile. Mit 76 % Kohlenhydrate, 11 % Fett und 14 % Protein muß sie als kohlenhydratreiche und fettarme Diät bezeichnet werden.

SNOOK et al. (1971) konnten zeigen, daß eine solche kohlenhydratreiche Diät bei der Ratte zu einem deutlichen Anstieg der Amylase-Konzentration führte. Auch DAGORN et al. (1980) belegten, daß der Wechsel von einer proteinreichen zu einer kohlenhydratreichen Diät bei Ratten zu einem Anstieg der Amylase-Konzentration führte.

Die Hypothese, die es zu testen galt, war die Frage, ob die kontinuierliche intraduodenale Infusion einer kohlenhydratreichen Diät beim Menschen eine analoge Adaptation der Amylasesynthese und -sekretion hervorrufen würde. Ergänzend dazu erhob sich die Frage, ob es zu einer, auch tierexperimentell bisher nicht belegten, Abnahme der Lipase-Konzentration als Ausdruck der Adaptation des exokrinen Pankreas an den geringen Fettanteil der Diät kommen würde.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, daß es zu keiner solchen Adaptation der Lipase- und Amylasesekretion kommt. Sowohl die Lipase- wie auch die Amylasekonzentration änderte sich nicht im Vergleich zur vorausgegangenen normalen Ernährung der Probanden. Zur Erklärung dieses Befunds müssen zunächst methodische Besonderheiten in Betracht gezogen werden.

Bei der Anwendung des Pankreozymin/Sekretin-Tests und dem ihm zugrundeliegenden Prinzip der Stimulation der Sekretion durch exogen zugeführtes Sekretin und Cholezystokinin wurde impliziert, daß von der Stimulation durch diese Sekretagoga auf den zellulären Funktionszustand des Pankreas rückgeschlossen werden kann. Korrekter wäre der Nachweis einer Pankreasadaptation im Sinne einer erhöhten Syntheserate pro Zellzahl durch direkte Bestimmung des Enzymgehalts im Parenchym. Eine solche Aufbereitung des Gewebes ist jedoch beim Menschen in in-vivo-Untersuchungen nicht möglich.

Bei der Durchführung des Pankreozymin/Sekretin-Tests müssen Sammelfehler, die durch nicht quantitative Aspiration des Duodenalinhalts verursacht werden, in Betracht gezogen werden. Da wir auf den Zusatz nicht resorbierbarer Marker verzichteten, haben wir, um derartige Sammelfehler rechnerisch zu eliminieren, einen Amylase/Lipase-Quotient gebildet. Da auch dieser Quotient keine Änderung

nach der 10tägigen Ernährung mit der Elementardiät zeigte, kann davon ausgegangen werden, daß unabhängig von einer nicht völligen Erfassung des Pankreassekrets eine adaptative Modulation des Enzymgehalts nicht eingetreten ist.

Für die Regulation des Pankreas müssen vielfältige voneinander unabhängige exzitatorische und inhibitorische Regelkreise postuliert werden. Zu ihnen zählen die als cephalische Phase bezeichnete Vagus-vermittelte Innervation des Pankreas, entero- und gastropankreatische Reflexe ebenso wie die postabsorptive Hemmung der Azinuszelle, insbesondere durch Glucose, sowie hemmende intestinale Polypeptide wie Pankreoton, pankreatisches Polypeptid und Somatostatin. Mit dem Beginn der Ernährungsphase der vorliegenden Untersuchung wurde in dieses komplexe Gefüge von Regelkreisen eingegriffen, wobei nicht nur die Diät, sondern gleichzeitig auch andere Bedingungen, geändert wurden. Die Applikation der Diät erfolgte nicht wie vor dem Versuch oral, sondern intraduodenal, nicht mehr als Bolus, sondern kontinuierlich, und es handelte sich um eine Elementardiät.

Während nach den Untersuchungen von PERRAULT et al. (1973) allein die Tatsache einer kurzkettigen Hydrolysat-Diät keinen nennenswerten Einfluß auf die Enzymsekretion haben sollte, ist es durchaus möglich, daß durch die intraduodenale kontinuierliche Applikation zusätzliche, in der vorliegenden Untersuchung nicht differenzierbare, Einflüsse ausgeübt werden. Diese fehlende Differenzierbarkeit steht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem methodischen Ansatz; eine Änderung hätte eine erhebliche Mehrbelastung der Probanden zur Folge gehabt. Nach dem jetzt vorliegenden Ergebnis ist allerdings zu prüfen, ob es in einem weiteren Experiment möglich ist, über einen längeren Zeitraum eine kontinuierliche intraduodenale Ernährung in zwei Phasen mit zwei unterschiedlich zusammengesetzten Diäten durchzuführen.

Eine weitere Erklärung der gezeigten Diskrepanz zwischen tierexperimentellen Befunden und den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist möglicherweise in phylogenetischen Unterschieden zwischen Mensch und Versuchstier zu suchen.

Alle bisher gewonnenen Erkenntnisse über adaptative Vorgänge am exokrinen Pankreas beruhen auf Experimenten an Ratten. Die dabei angewendeten Techniken wie z. B. die Perfusion des isolierten Pankreas haben stark experimentellen Charakter. Ergebnisse, die auf der Grundlage solcher Versuchsanordnungen entstehen, unterscheiden sich wahrscheinlich von den in-vivo-Bedingungen, und ihre Übertragbarkeit auf die in-vivo-Situation beim Menschen erscheint problematisch.

DAGORN et al. (1980) zeigten, daß sich bei Ratten eine Pankreasadaptation nach Applikation einer Diät mit geänderter Zusammensetzung bereits nach 24 Stunden ausbilden kann. Danach erscheint es unwahrscheinlich, daß beim Menschen eine Adaptation des Pankreas erst nach mehr als 10 Tagen deutlich nachweisbar wird.

MacGREGOR et al. (1976) konnten im Kurzzeitexperiment zeigen, daß eine durch Glukose-Infusion erzeugte Hyperglykämie beim Menschen zu einer Hemmung der Enzymsekretion führt. Möglicherweise spielt diese postabsorptive Hemmung der Sekretion durch Glukose eine Rolle bei der Interpretation der trotz des kontinuierlich hohen Angebots an Kohlenhydraten unveränderten Amylasesekretion.

Vollkommen ungeklärt ist die Bedeutung der kontinuierlichen intraduodenalen Applikation einer kohlenhydratreichen und fettarmen Diät für die Freisetzung von Peptiden, welche die Pankreassekretion hemmen. Zu ihnen gehören das Pankreoton, das pankreatische Polypeptid und das Somatostatin. Möglicherweise trägt auch ihre inhibitorische Wirkung zur Aufhebung der adaptativen Vorgänge des Pankreas an eine Diät bei.

Im Unterschied zu den unveränderten Konzentrationen der Amylase und Lipase konnte in der vorliegenden Untersuchung ein signifikanter Anstieg der Proteasen Trypsin und Chymotrypsin nach der Ernährung mit Elementardiät gezeigt werden.

Dies ist ein Ergebnis, das sich schwer interpretieren läßt; insbesondere deswegen, weil der Proteinanteil der Elementardiät mit 13 % dem Anteil der vorausgegangenen Normaldiät mit 14 % Proteinanteil fast entsprach. Die von STÖCKMANN et al. (1981) im Langzeitexperiment bei der Ratte gefundene Zunahme der Biosynthese von Proteasen wurde nach Applikation einer proteinreichen Diät nachgewiesen. Eine solche proteinreiche Diät wurde jedoch in der vorliegenden Untersuchung nicht verwendet. Andere Faktoren müssen daher als Ursache der beobachteten Zunahme der Sekretion von Trypsin und Chymotrypsin diskutiert werden.

Im Kurzzeitexperiment zeigten MEYER et al. (1976a) beim Hund, daß die intraduodenale Applikation intakter Proteine keine Änderung der Pankreassekretion auslöste. Erst die durch Inkubation der Proteine mit Pepsin bzw. Proteasen entstandenen Poly- und Oligopeptide waren in der Lage, die Enzymsekretion deutlich zu steigern.

FINK et al. (1982) zeigten ebenfalls im Kurzzeitexperiment bei Hunden, daß die intraduodenale Applikation eines mit Pepsin vorverdauten Albumins zu einer Zunahme der Bicarbonat- und Pankreassekretion führte.

Die verwandte Elementardiät enthielt nur Poly- und Oligopeptide in Form von Hydrolysaten des Lactalbumins und Caseins. Möglicherweise beruht die Zunahme der Sekretion von Trypsin und Chymotrypsin auf der kontinuierlichen Perfusion des Duodenums mit diesen Poly- und Oligopeptiden. Dies steht in Übereinstimmung mit dem in den oben zitierten tierexperimentellen Kurzzeituntersuchungen beschriebenen Anstieg der Proteasensekretion, wobei der zugrundeliegende Wirkungsmechanismus ungeklärt ist.

Die Vermittlung der Sekretion von Trypsin und Chymotrypsin erfolgt wahrscheinlich sowohl über die Freisetzung von endogenem Cholezystokinin (KELLY et al., 1976) wie auch über die Aktivierung eines cholinergen enteropankreatischen Reflexes (SINGER et al., 1980).

DAGORN et al. (1977) zeigten im Kurzzeitexperiment an Ratten, daß die intravenöse Applikation von Cholezystokinin einen Anstieg

der Chymotrypsinogen-Synthese um das 6fache auslöste, während die Amylase- und Lipasesekretion in einem wesentlich geringeren Umfang zunahm. Der Anstieg der Synthese vollzog sich in Stunden. Diese besondere Wirkung des Cholezystokinins auf die Chymotrypsinogen-Synthese gilt auch für die Trypsinogensynthese. So konnten SOLOMON et al. (1978) in einem Langzeitexperiment über 10 Tage bei Ratten zeigen, daß die chronische Applikation von Caerulein ganz vorwiegend die Synthese der Proteasen erhöhte und der Lipase- und Amylasegehalt des Pankreas nur in geringerem Umfang erhöht war.

Berücksichtigt man diese Ergebnisse, so sind folgende Hypothesen denkbar:

Durch die kontinuierliche Zufuhr von Oligopeptiden kommt es zu einer latenten Erhöhung der Cholezystokinin-Konzentration im Blut, die zu einer Zunahme der Syntheserate, insbesondere der Proteasen, führt. Unter den Bedingungen der Stimulation durch exogen zugeführtes Caerulein kommt es dann während des Pankreozymin/Sekretin-Tests zu der beobachteten Sekretion von Trypsin und Chymotrypsin, die Ausdruck der langfristigen Stimulation der Proteasen ist.

Zum anderen ist vorstellbar, daß durch die kontinuierliche Peptidberieselung des Duodenums nur die Bereitschaft zu einer vermehrten Proteasensekretion während des Pankreozymin/Sekretin-Tests erhöht wird, in Übereinstimmung mit dem Ergebnis des Kurzzeitexperiments von DAGORN et al. (1977).

Interessant für zukünftige Untersuchungen wäre aus den oben genannten Gründen die Bestimmung der Cholezystokinin-Konzentration im Serum während der Ernährung mit einer Diät.

MOORE et al. (1979) zeigten an Hunden, daß die H^+ -Konzentration im Duodenum der Hauptreiz für die Bicarbonat- und Flüssigkeitssekretion des Pankreas darstellt. Beim Menschen wird die Bicarbonatsekretion nach Übertritt von Magensäure in das Duodenum durch endogen freigesetztes Sekretin vermittelt (ROMINGER et al., 1981).

Die vorliegende Untersuchung erbrachte keine signifikante Änderung der Volumen- und Bicarbonatsekretion des Pankreas nach Ernährung mit der Elementardiät. Dieses Ergebnis kann in Übereinstim-

mung mit den oben zitierten Untersuchungen damit erklärt werden, daß durch die intraduodenale Applikation der Elementardiät der Magen überbrückt wurde und eine Gastrin-Freisetzung mit konsekutiver Azidifikation des Duodenums unterblieb. Als Folge wurde ein intraduodener pH-Wert von 4.5, wie er von CHEY et al. (1982) als Schwelle für eine Sekretin-Freisetzung gefunden wurde, wahrscheinlich nicht erreicht.

Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Studie ist ein nach 10tägiger Applikation der Elementardiät gemessener signifikanter Anstieg der Bilirubinkonzentration im Pankreassekret nach Stimulation mit Cholezystokinin. Die erhöhte Bilirubinkonzentration ist möglicherweise auf einen vermehrten Gallegehalt in der Gallenblase zurückzuführen, die aufgrund einer herabgesetzten endogenen Stimulation unter der Ernährung mit der Elementardiät seltener als unter einer Normaldiät Kontraktionen zeigt. Ein erhöhter Bilirubinanteil in der Galle ist dagegen unwahrscheinlich.

In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß unter einer langfristigen parenteralen Ernährung mit dem gehäuften Auftreten von Gallensteinen zu rechnen ist (MESSING et al., 1982). Wenn für diesen Zusammenhang ein verändertes Cholezystokinin-Profil durch die Ruhigstellung des Dünndarms verantwortlich ist, sollte ein ähnliches Verhalten auch bei kontinuierlicher enteraler Ernährung zu erwarten sein. Dieses ist in zukünftigen Untersuchungen zu berücksichtigen.

Über die Auswirkungen der Applikation einer fettarmen und kohlenhydratreichen Elementardiät auf Parameter des Fettstoffwechsels liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor.

Bereits WINITZ et al. (1970a) zeigten nach einer 4wöchigen Ernährung mit einer chemisch definierten Diät eine deutliche Abnahme der Serum-Cholesterin- und Cholesterinesterkonzentration um 30 %, wenn ausschließlich Glukose als Kohlenhydrat angeboten wurde. Dieser Abfall der Serum-Cholesterinkonzentration war vollkommen reversibel, wenn für weitere 3 Wochen 25 % des Glukoseanteils durch Saccharose ersetzt wurde.

YOUNG et al. (1971) fanden bei 5 gesunden Probanden ebenfalls einen Abfall der Serum-Cholesterinkonzentration nach Applikation einer glukosereichen Diät.

PERRAULT et al. (1973) konnten nach einer 12tägigen Applikation einer Elementardiät einen derartigen Abfall der Serum-Cholesterinkonzentration gegenüber einer Kontrollgruppe bestätigen. Die Elementardiät enthielt hierbei mehr Saccharose als die Kontroll-diät.

Insbesondere die oben zitierte Untersuchung von WINITZ et al. (1970a) zeigt, daß der Typ des verabreichten Kohlenhydrats einen deutlichen Einfluß auf die Serum-Cholesterinkonzentration hat.

In der vorliegenden Untersuchung wurde ebenfalls ein signifikanter Abfall der Serum-Cholesterinkonzentration unter der Ernährung mit Elementardiät gefunden. Die Verminderung des Cholesterin-pools durch Senkung des exogen zugeführten Cholesterins, bedingt durch die Applikation einer cholesterinfreien Elementardiät, ist dabei als die wahrscheinliche Ursache anzusehen. Es ist außerdem eine bekannte Tatsache, daß der Ersatz gesättigter durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie Linol- und Linolensäuren eine Senkung des Cholesterinspiegels im Serum zur Folge hat (KEYS et al. 1965), ein weiterer Gesichtspunkt, der bei der Interpretation der verminderten Serum-Cholesterinkonzentration eine Rolle spielt.

Die vorliegende Untersuchung konnte keine Änderung der Triglyceridkonzentration im Serum nach Ernährung mit der Elementardiät nachweisen. Bei der Diskussion dieses Ergebnisses ist die enge Beziehung zwischen dem Kohlenhydratstoffwechsel und dem Fettstoffwechsel, auch bezüglich der Regulation der freien Fettsäurekonzentration im Serum, zu berücksichtigen. So kommt es bei hoher Verfügbarkeit exogener Glukose zur vermehrten Bildung von Glycerin-3-Phosphat, welches aus Glukose gebildet wird und zur Synthese von Triglyceriden herangezogen wird. Die aus der Synthese der Triglyceride resultierende Hemmung der Fettsäuremobilisation wird außerdem durch eine Insulin-induzierte Hemmung der Triglyceridlipase unterstützt.

LEES et al. (1965) fanden, daß beim Gesunden eine Kohlenhydratzufuhr von 7 g pro kg Körpergewicht eine endogene Vermehrung der Prä- β -Lipoproteine induziert, die mit einer Erhöhung der Triglyceridspiegel im Serum einhergeht. Unter der Applikation der Elementardiät in der vorliegenden Untersuchung überstieg die Kohlenhydratzufuhr einen Wert von 5.7 g pro kg Körpergewicht nicht. Darin ist eine mögliche Erklärung für die nach Applikation der kohlenhydratreichen Elementardiät unveränderten Triglyceridspiegel zu sehen.

MACHYTKA et al. (1977) zeigten allerdings bei Ratten, daß eine hohe parenterale Glukosezufuhr trotz unveränderter Serum-Triglyceridkonzentration zu einer ausgeprägten Zunahme der Triglyceridkonzentration in der Leber der Versuchstiere führte. Eine derartige Akkumulation von Fetten in der Leber von Ratten wurde von YOUNG et al. (1982) auch nach der Applikation einer Elementardiät, die 1.3 % Fett, 8.5 % Protein und 90 % Glukose enthielt, beobachtet. YOUNG et al. (1980) postulierten, daß der Proteingehalt dieser Diät so niedrig sei, daß es zu einer Störung der Lipoproteinsynthese kommt, die eine Akkumulation von Fett in der Leber begünstigt. ZARCHY et al. (1978) schreiben einer solchen Verfettung der Leber auch einen nach Applikation dieser Diät beobachteten Anstieg der Serum-Transaminasen zu. Weitere Untersuchungen beim Menschen hierzu stehen aus.

Wird bei der Synthese eines Triglycerids auf das intermediär entstehende Diglycerid ein Phosphorylcholin übertragen, so entsteht Lecithin. Lecithin ist einer von zahlreichen Vertretern der Glycerinphosphatide und kommt ubiquitär vor. Bei seinem Abbau durch die Phospholipase B entsteht das Lysolecithin. Unter den Phospholipidfraktionen des Plasmas macht das Lecithin 70 % und das Lysolecithin 3 % aus. Die Glycerinphosphatide stellen Bestandteile der Lipoproteine dar und haben eine Bedeutung als Strukturelemente von Markscheiden in Gehirn und Rückenmark. Ihre Synthese findet überwiegend in der Leber statt.

Im Gegensatz zum Lecithin enthält das Sphingomyelin anstelle des Glycerins das Sphingosin. Eine Fettsäure und ein Phosphorylcholin am Sphingosin vervollständigen das Molekül. Sein Anteil an den Phospholipiden im Serum beträgt 20 %. Das Sphingomyelin hat eine Bedeutung bei der Bildung von Membranen und Markscheidenlamellen im Zentralnervensystem. Eine Reihe von Störungen seines Stoffwechsels sind als Lipidosen bekannt.

Nach der 10tägigen Ernährung mit der Elementardiät konnte ein signifikanter Abfall der Serumkonzentration des Lecithins, Lysolecithins und Sphingomyelins gezeigt werden. Als eine mögliche Erklärung dieser Beobachtung kann eine geringere Konzentration von freien Fettsäuren im Serum in Betracht gezogen werden. Die Synthese der Glycerophosphatide und des Sphingomyelins in der Leber ist von einem ausreichenden Angebot an freien Fettsäuren abhängig. Unter einer kohlenhydratreichen Diät ist die Bereitstellung dieser freien Fettsäuren wegen der Hemmung der Fettsäuremobilisation durch Glukose und Insulin jedoch blockiert. Daneben spielt nach einer Beobachtung von YOUNG et al. (1980) für die Synthese von Lecithin und Lysolecithin die ausreichende Aufnahme von Cholin über die Nahrung eine Rolle. Ein Mangel an Cholin in der applizierten Elementardiät sollte ebenfalls als Ursache der herabgesetzten Serumkonzentrationen in Betracht gezogen werden.

Untersuchungen über die Auswirkungen diätetischer Modifikationen oder der Applikation einer Elementardiät auf den Stoffwechsel der Glycerophosphatide und des Sphingomyelins sind bisher nicht bekannt. Weitere Untersuchungen unter Einbeziehung dieses Aspekts stehen aus. Unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Ergebnisse und anderer zum gegenwärtigen Zeitpunkt bekannter Tatsachen können folgende zusammenfassende Feststellungen gemacht werden:

Eine Adaptation der Pankreassekretion an den dominierenden Nahrungsbestandteil, wie sie tierexperimentell gezeigt wurde, konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden; die Amylase- und Lipasesekretion waren unverändert nach Ernährung mit einer

kohlenhydratreichen und fettarmen Diät. Als Ursache dafür wurden das Glukose/Insulin-Verhältnis, postabsorptive Hemmungen und die Freisetzung intestinaler hemmender Peptide diskutiert.

Dagegen war eine signifikante Zunahme der Konzentration der Proteasen zu verzeichnen, obwohl der Proteinanteil der Elementardiät mit dem Proteinanteil der vorausgegangenen Normaldiät fast identisch war. Als mögliche Erklärung der beobachteten Änderung wurde eine Stimulation durch die kontinuierliche intraduodenale Infusion von Proteinbruchstücken an Stelle von intakten Proteinen angenommen.

Die Volumen- und Bicarbonatsekretion nach Ernährung mit der Elementardiät zeigte keine signifikante Änderung. Eine herabgesetzte Gastrinfreisetzung und verminderte Magensäuresekretion durch Überbrückung des Magens mit einer Dünndarmsonde wurden als Ursache der unveränderten Volumen- und Bicarbonatsekretion angesprochen.

Die beobachtete Abnahme der Serum-Cholesterinkonzentration kann mit dem Wegfall des exogen zugeführten Nahrungscholesterins und dem größeren Gehalt der Elementardiät an ungesättigten Fettsäuren erklärt werden. Als Ursache für den Abfall der Konzentration des Lecithins, Lysolecithins und Sphingomyelins wird eine mangelhafte Bereitstellung freier Fettsäuren in der Leber angenommen, die eine Folge der Hemmung der Fettsäuremobilisation durch Glucose und Insulin unter der applizierten Diät darstellt.

4.2. Akzeptanz der enteralen Ernährung und Auswirkung auf Serumparameter

Die historische Entwicklung der parenteralen Ernährung geht bis auf das 17. Jahrhundert zurück, als Wren, Scotus und Courten Hunden verschiedene Substanzen intravenös applizierten und damit die experimentelle Grundlage für die parenterale Ernährung legten. Zur Zielvorstellung wurde der Wunsch, mit dem weiteren Fortschreiten der Entwicklung, den Menschen über einen längeren Zeitraum adäquat und ohne Nebenwirkungen ernähren zu können. Die Einführung synthetischer kristalliner Aminosäurelösungen durch SCHOHL et al. (1940) und die Entwicklung nebenwirkungsfreier Soyabohnenöl-Fett-Emulsionen (EDGREN et al., 1967) waren wichtige Schritte in dieser Richtung. Die Notwendigkeit, hypertone Glukoselösungen zu applizieren, erforderte die Entwicklung zentral-venöser Katheter. Mit Hilfe dieser Katheter gelang es DUDRICK et al. (1968), beim Menschen zu zeigen, daß die langfristige Anwendung einer Lösung aus 25 % Glukose und 5 % Aminosäuren zu einer positiven Stickstoffbilanz führt und normales Wachstum ermöglicht.

Die intensive Beschäftigung mit Fragen der parenteralen Ernährung ließ die Entwicklung der enteralen Ernährung stark in den Hintergrund treten. Erst die Erfordernisse der Raumfahrtprogramme in den 60er Jahren führten zur Entwicklung einer synthetischen voll resorbierbaren Elementardiät. Die grundlegende Studie von WINITZ et al. (1970), der gesunde Probanden 22 Wochen lang erfolgreich mit Hilfe einer Elementardiät ernährte, trug mit dazu bei, die Aufmerksamkeit auf die enterale Ernährung als Alternative zur parenteralen Ernährung zu lenken. Zahlreiche Untersuchungen, welche die klinische Anwendbarkeit enteraler Ernährungssysteme und den therapeutischen Nutzen von Elementardiäten zum Gegenstand hatten, sind seither gefolgt.

Verschiedene Argumente zugunsten der enteralen Ernährung sind in diesem Zusammenhang anzusprechen. Die kontinuierliche intraduodenale Applikation einer Elementardiät ist als risikoarme, klinisch praktikable und kostengünstige Alternative zur parenteralen

Ernährung anzusehen. Dieser Sachverhalt soll im folgenden diskutiert werden.

Wie eingangs dargestellt untersuchten LADEFOGED et al. (1981) in einem Kollektiv von 203 Patienten, die einen zentral-venösen Katheter erhalten hatten, die Häufigkeit der katheterbedingten Infektionen. Sie fanden 48 Episoden einer Kathetersepsis bei 27 Patienten (13 %), an der ein Patient verstarb. Daneben kam es bei 12 % der Punktionen der V. subclavia zu einem Pneumothorax. Eine kathe-terinduzierte Phlebothrombose wurde bei 35 Patienten 25mal (52 %) nachgewiesen.

Die oben zitierte Häufigkeit von Infektionen konnte von SNYDMAN et al. (1982) bestätigt werden. Bei 100 gelegten zentral-venösen Kathetern beobachteten sie 12 Infektionen, 7 davon waren lokale Infektionen, in 5 Fällen trat eine Sepsis auf.

HEBERER (1982) ermittelte die Häufigkeit weiterer, wenn auch seltenerer, Komplikationen bei Anwendung der parenteralen Ernährung wie Verletzungen des Plexus brachialis, Hämomediastinum, Infusothorax etc. Berücksichtigt man diese Ergebnisse, so ist in ungefähr 12 % der Fälle mit einer katheterbedingten Infektion zu rechnen.

Das Ausmaß zu erwartender Komplikationen ist bei der enteralen Ernährung wesentlich geringer und die auftretenden Komplikationen sind leichter beherrschbar als die, die bei parenteraler Ernährung auftreten. Nach einer Untersuchung von HEYMSFIELD et al. (1979) stehen die gastrointestinalen Komplikationen mit 10-20 % im Vordergrund. Zu ihnen gehören Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen, Abdominalkrämpfe und Diarrhoen. Bei 10-15 % der Patienten kann ein hoher Kohlenhydratanteil der applizierten Diät Hyperglykämien verursachen, die in seltenen Fällen bis hin zum hyperosmolaren, nicht-ketotischen Koma führen können (RUSSELL, 1975). HEYMSFIELD et al. (1979) wiesen außerdem daraufhin, daß 20-25 % der Patienten geringgradige Ödeme ausbilden können.

In der vorliegenden Untersuchung ergab die Auswertung des Tagesprotokolls, daß aus dem Spektrum der oben genannten Nebenwirkungen

lediglich bei einem Probanden eine anhaltende mäßiggradige Diarrhöe zu verzeichnen war. Die Applikation der Dünndarmsonde wie auch der Elementardiät verlief bei allen Probanden komplikationslos. Die kontinuierliche intraduodenale Applikation einer Elementardiät ist daher als deutlich nebenwirkungsärmer als die parenterale Alimentation zu bewerten.

YEUNG et al. (1979) zeigten, daß bei 14 Patienten unter der Ernährung mit einer Elementardiät nach 2 Wochen keine Änderung des Körpergewichts sowie der Konzentration des Albumins und Praealbumins eingetreten war. Die in der vorliegenden Studie applizierte Elementardiät war in der Lage, den kalorischen Bedarf der Probanden zu decken. Dies geht einerseits aus dem Verlauf der Körpergewichte hervor, die im Mittel in Übereinstimmung mit der oben zitierten Untersuchung keine wesentlichen Änderungen zeigten; andererseits konnte der gute Ernährungszustand der Probanden durch unveränderte Konzentrationen des Albumins und Praealbumins auch laborchemisch bestätigt werden.

Für die Serumkonzentrationen der Elektrolyte Na^+ und K^+ wurde ein signifikanter Abfall beobachtet, der jedoch nur beim K^+ den Referenzbereich verließ und damit bei zwei Probanden auch klinisch relevant war. Eine mögliche Erklärung für die Abnahme der K^+ -Konzentration liegt in einer erhöhten endogenen Insulinsekretion unter der Ernährung mit der kohlenhydratreichen Elementardiät, die durch die insulinbedingte Begünstigung des intrazellulären K^+ -Einstroms zu einer Hypokaliämie geführt hat.

Untersuchungen zur Frage der Akzeptanz eines enteralen Ernährungssystems zur kontinuierlichen intraduodenalen Applikation liegen bisher nicht vor. Lediglich PADILLA et al. (1979) legten eine Studie vor, in der die subjektive Beeinträchtigung von 30 enteral ernährten Patienten überprüft wurde. Die Applikation der Nahrung erfolgte jedoch intragastral und diskontinuierlich; die Liegezeiten der Sonden schwankten zwischen 2 und 14 Tagen.

Die vorliegende Studie zeigt zunächst, daß die kontinuierliche intraduodenale Applikation einer Elementardiät auch unter ambulan-

ten Bedingungen möglich ist. Alle Versuchspersonen gingen während der Untersuchung ohne Einschränkung ihrer gewohnten beruflichen Tätigkeit nach. Keine Versuchsperson mußte den Versuch vorzeitig abbrechen. Aus den Ergebnissen der Tagesprotokolle geht hervor, daß die Hälfte der Probanden dabei ihr Allgemeinbefinden als gut, die andere Hälfte als mäßig bezeichneten. Kein Proband bezeichnete sein Allgemeinbefinden als schlecht.

Die Auswertung der Tagesprotokolle ergab weiterhin, daß die Mehrheit der Probanden ein Hungergefühl beschrieb, das insbesondere in den ersten Tagen von einigen Probanden als fast unerträglich beurteilt wurde. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß die Kalorienzufuhr nicht an den jeweiligen momentanen Energiebedarf der Probanden anzugleichen war. Hinzu kommt, daß durch die intra-duodenale Applikation der Elementardiät keine dem Hungergefühl entgegenwirkende Magendehnung erfolgte. Das Nachlassen des Hungergefühls der Probanden im Verlauf der Untersuchung weist darauf hin, daß eine diesbezügliche Gewöhnung einsetzen kann.

Das Ergebnis des Akzeptanzfragebogens zeigt, daß die maximal erreichte Beeinträchtigung durch das Ernährungssystem nur mäßiggradig war. An erster Stelle in der Rangfolge der Beeinträchtigungen stand dabei das durch die Sonde verursachte Fremdkörpergefühl im Hals, gefolgt von der als unangenehm empfundenen Tatsache, in der Umwelt vermehrt angeschaut zu werden. Es schließt sich eine Gruppe von Belästigungen an, die unter dem Stichwort technische Faktoren subsumiert wurden. Gemeint sind Mißempfindungen an der Nase, Beeinträchtigungen durch das Pumpengeräusch sowie der Bananengeschmack der Elementardiät. Diese Gruppe bewirkte eine insgesamt höhere Belastung der Probanden als die psychischen Faktoren wie schlechtes Schlafverhalten, verstärktes Hungergefühl etc.

Die Durchführung der vorliegenden Untersuchung zeigte, daß das angewendete enterale Ernährungssystem technisch einfach zu handhaben war und störunanfällig ist. Trotzdem sind gerade einige technische Verbesserungen möglich. Die Mißempfindungen in Nase und Rachen waren durch die enterale Ernährungs-sonde verursacht. Sie war

aus Polyurethan gefertigt, einem relativ unflexiblen Kunststoff. Eine höhere Flexibilität und eine damit einhergehende geringere Alteration der Schleimhäute gewährleistet die Herstellung von Sonden aus Silikonkautschuk. Um solche Sonden durch den Pylorus in das Duodenum vorzuschieben, ist allerdings die Verwendung eines Führungsdrahtes erforderlich, dessen Entfernung nach Legen der Sonde bei der geringeren Gleitfähigkeit des Materials problematisch ist.

Daß die Verwendung eines solchen Materials tatsächlich eine Verbesserung darstellt, konnte bereits in einer Nachfolgeuntersuchung belegt werden. Dabei wurde bei 6 gesunden Probanden im Abstand von mindestens 24 Stunden die herkömmliche Polyurethansonde mit einer Silikonkautschuksonde verglichen, indem nach einer 2stündigen Testzeit die subjektive Beeinträchtigung durch 10 verschiedene Faktoren auf einer 5stufigen Skala erfragt wurde. Die Untersuchung zeigte, daß die Polyurethansonde einen Skalenwert von 1.2 für die Beeinträchtigung, die Silikonkautschuksonde dagegen einen Skalenwert von nur 0.65 erreichte. Durch die Verwendung einer sich im alkalischen Milieu des Dünndarms auflösenden Verdickung der Sondenspitze aus Gelatine konnte auch die Positionierung der Sonde im Dünndarm erleichtert werden. Dies fand seinen Ausdruck in der für die Polyurethansonde im Median benötigten Gesamtzeit zur Erreichung der endgültigen Position von 9.5 Minuten und einer Gesamtzeit von 7 Minuten für die Silikonkautschuksonde.

Weitere beobachtete Beeinträchtigungen wie das Pumpengeräusch oder der Bananengeschmack der Elementardiät sind durch Verbesserung der Laufruhe bzw. Applikation einer geschmacklich neutralen Elementardiät zu beheben. Auch die Konnektion der Ernährungssonde mit dem Infusionssystem ist verbesserungsbedürftig. Hier ist insbesondere auf eine Normung der verwendeten Anschlußstücke zu drängen, die so beschaffen sein müssen, daß die intravenöse Applikation von Elementardiäten durch Anschluß enteraler Infusionssysteme an peripher- oder zentral-venöse Katheter ausgeschlossen ist.

Im Zeitalter hoher Kosten für die Krankenversorgung treten Aspekte der Wirtschaftlichkeit stärker als bisher in den Vorder-

grund. Auch vor diesem Hintergrund muß die enterale Ernährung der parenteralen Ernährung als überlegen angesehen werden. Die hohen Anforderungen an parenterale Infusionsbestecke und -lösungen erklären ihre Kostspieligkeit, insbesondere die der speziellen Ernährungstechniken wie der parenteralen Ernährung zu Hause und der Langzeit-Parenteral-Ernährung. Berücksichtigt man die Gesamtkosten, d. h. Ernährungspumpen und -systeme sowie Nährlösungen, betragen die Aufwendungen für die enterale Ernährung etwa ein Fünftel der Kosten der parenteralen Ernährung (HEYMSFIELD et al., 1979).

Die enterale Ernährung ist nicht nur risikoärmer und kostengünstiger als die parenterale Ernährung, sondern sie erfolgt auch auf dem physiologischen Weg. FELDMANN et al. (1976) und RIECKEN et al. (1977) zeigten, daß der luminalen Anflutung von Nährstoffen eine wesentliche Funktion für die Aufrechterhaltung der Architektur der Dünndarmschleimhaut zukommt. Dies gilt insbesondere für die Prävention einer Schleimhautatrophie in der unmittelbaren postoperativen Phase. Hier ist der frühe Einsatz der enteralen Ernährung zu befürworten, zumal eine postoperative Dünndarmatonie nicht besteht (WELLS et al., 1961). Darüber hinaus bleiben bei der enteralen Ernährung die regulativen Funktionen der Enterohormone erhalten. McARDLE et al. (1981) konnten außerdem zeigen, daß enteral applizierte Glucose normale Serum-Insulin-Konzentrationen zur Folge hat, während parenteral verabreichte Glucose stetig steigende Serum-Insulin-Konzentrationen verursachte.

Faßt man die bisher bekannten Tatsachen aus der Literatur und die Ergebnisse der vorliegenden Studie zusammen, so kann die enterale Ernährung als risikoarme, klinisch praktikable und kostengünstige Ernährungsform bezeichnet werden. Sie besitzt daneben gegenüber der parenteralen Ernährung den Vorteil des physiologischen Weges.

Bestehende Vorbehalte gegen die Anwendung enteraler Ernährungssysteme sind vor dem Hintergrund der historischen Entwicklung zu sehen, die zur weitgehenden Etablierung parenteraler Ernährungssysteme geführt hat. Die stärkste subjektive Beeinträchtigung der

Probanden wurde in der vorliegenden Untersuchung durch technische Faktoren verursacht, die jedoch verbesserungsfähig sind. Insbesondere die Verwendung von Silikonkautschuksonden sowie die Normierung der Anschlußstücke der enteralen Ernährungssonden sind hier von Bedeutung.

Die beschriebenen Vorteile lassen erwarten, daß sich die enterale Ernährung in Zukunft weiter durchsetzen wird. Prospektive, randomisierte Studien, in denen ein direkter Vergleich zwischen enteraler und parenteraler Ernährung vorgenommen wird, sind jedoch erforderlich, um das Ausmaß der erreichbaren Verbesserungen der enteralen Ernährungssysteme zu erfassen.

5. LITERATUR

- Anastasi, A., Erspamer, V., Cei, J. M.: Isolation and amino acid sequence of physalaemin, the main active polypeptide of the skin of *physalaemus fuscumaculatus*. Arch. Biochem. Biophys., 108, 341-348 (1964)
- Anastasi, A., Erspamer, V., Endean, R.: Isolation and amino acid sequence of caerulein, the active decapeptide of the skin of *hyla caerulea*. Arch. Biochem. Biophys., 125, 57-68 (1968)
- Argent, B. E., Case, R. M., Hirst, F. C.: The effects of manganese, cobalt and calcium on amylase secretion and calcium homeostasis in rat pancreas. J. Physiol., 323, 353-375 (1982)
- Atherton, S. T., Nelson, L. M., Robertson, E., Russell, R. I.: The effect of an elemental diet on exocrine pancreatic secretion in man. Scot. Med. J., 23, 115-121 (1978)
- Bazin, R., Lavau, M.: Diet composition and insulin effect on amylase-to-lipase ratio in pancreas of diabetic rats. Digestion, 19, 386-391 (1979)
- Bazin, R., Lavau, M.: Effects of high-fat diet on glucose metabolism in isolated pancreatic acini of rats. Am. J. Physiol., 243, G448-G454 (1982)
- Bergstrom, K., Blomstrand, R., Jacobson, S.: Long-term complete intravenous nutrition in man. Nutr. Metabol. 14, suppl. 1, 118-149 (1972)
- Biedle, A., Krause, R., zitiert in Elman, R.: Parenteral alimentation in surgery with special reference to proteins and amino acids. New York, Hoeber Medical Books (1947)
- Bounous, G., Sutherland, N. G., McArdle, A. H., Gurd, F. N.: The prophylactic use of an elemental diet in experimental haemorrhagic shock and intestinal ischaemia. Ann. Surg., 166, 312-343 (1967)

- Bounous, G., Gentile, J. M., Hugon, J.: Elemental diet in the management of the intestinal lesions produced by 5-fluor-uracil in man. *Can. J. Surg.*, 14, 312-324 (1971)
- Bounous, G., Devroede, G.: Effects of an elemental diet on human faecal flora. *Gastroenterology*, 66, 210-214 (1974)
- Bounous, G., La Bel, E., Shuster, J., Gold, P., Tahan, W. T., Bastin, E.: Dietary protection during radiation therapy. *Strahlentherapie*, 149, 476-483 (1975)
- Bourdel, G.: Effects of separate feeding of proteins and lipids on pancreatic adaptation in the rat. *Am. J. Physiol.*, 244, G125-G130 (1983)
- Bradley, J. A., Axon, A. T. R., Hill, G. L.: Nocturnal elemental diet for retarded growth in a patient with cystic fibrosis. *Brit. Med. J.*, 20, 167 (1979)
- Brodie, D. A., Lotti, V. J., Bauer, B. G.: Drug effects on gastric secretion and stress gastric hemorrhage in the rat. *Am. J. Dig. Dis.*, 15, 111-119 (1970)
- Broviac, J. W., Cole, J. J., Scribner, B. H.: Silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surgery Gynec. Obstet.*, 136, 602-606 (1973)
- Bury, K. D., Jambunathan, G.: Effects of elemental diets on gastric emptying and gastric secretion in man. *Am. J. Surg.*, 127, 59-64 (1974)
- Chariot, J., Roze, C., Vaille, C., Debray, C.: Effects of somatostatin on the external secretion of the pancreas of the rat. *Gastroenterology*, 75, 832-837 (1978)
- Chariot, J., Roze, C., Chayvialle, J. A.: Mechanism of pancreatic hypersecretion following intraduodenal hyperosmolar glucose infusion in rats. *Ann. Nutr. Metabol.*, 27, 338-344 (1983)
- Chey, W. Y., Kim, M. S., Lee, K. Y., Chang, T. M.: Effect of rabbit antisecretin serum on postprandial pancreatic secretion in dogs. *Gastroenterology*, 77, 1268-1275 (1979)

- Chey, W. Y., Konturek, S. J.: Plasma secretin and pancreatic secretion in response to liver extract meal with varied pH and exogenous secretin in the dog. *J. Physiol.*, 324, 263-272 (1982)
- Christie, D. L., Ament, M. E.: Dilute elemental diet and continuous infusion technique for management of short bowel syndrome. *J. Pediatrics*, 87, 705-708 (1975)
- Colowick, C. D., Kaplan, N. D.: Amylase, α and β in: *Methods in enzymology*, Bd. 1, 149-158, New York (1955)
- Crowther, J. S., Drasar, B. S., Goddard, P., Hill, M. J., Johnson, K.: The effects of a chemically defined diet on the faecal flora and faecal steroid concentration. *Gut*, 14, 790-793 (1973)
- Dagorn, J. C., Mongeau, R.: Different action of hormonal stimulation on the biosynthesis of three pancreatic enzymes. *Biochim. Biophys. Acta*, 498, 76-82 (1977)
- Dagorn, J. C., Lahaie, R. G.: Dietary regulation of pancreatic protein synthesis. I. Rapid and specific modulation of enzyme synthesis by changes in dietary composition. *Biochim. Biophys. Acta*, 654, 111-118 (1980)
- Debas, H. T., Grossman, M. I.: Pure cholecystokinin: pancreatic protein and bicarbonate response. *Digestion*, 9, 464-481 (1973)
- Debas, H. T., Yamagishi, T.: Evidence of pyloropancreatic reflex for pancreatic exocrine secretion. *Am. J. Physiol.*, 234, E468-E471 (1978)
- DeFillipi, C., Solomon, T. E., Valenzuela, J.: Demonstration of cephalic phase of pancreatic secretion in man. *Gastroenterology*, 76, A118 (1979)
- Delany, H. M., Carnevale, N. J., Garvey, J. W., Moss, C. M.: Post-operative nutritional support using needle catheter feeding jejunostomy. *Ann. Surg.*, 165-170 (1977)
- Demol, P., Sarles, H.: Action of fatty acids on the exocrine pancreatic secretion of the conscious rat: further evidence for a protein pancreatic inhibitory factor. *J. Physiol.*, 275, 27-37 (1978)

- DiMagno, E. P., Go, V. L. W., Summerskill, W. H. J.: Impaired cholecystokinin-pancreocymn secretion, intraluminal dilution, and maldigestion of fat in sprue. *Gastroenterology*, 63, 25-32 (1972)
- DiMagno, E. P., Go, V. L. W., Summerskill, W. H. J.: Intraluminal and postabsorptive effects of amino acids on pancreatic enzyme secretion. *J. Lab. Clin. Med.*, 82, 241-248 (1973)
- Dixon, W. J., Mood, A. M.: The statistical sign test. *J. Amer. Statist. Assoc.*, 41, 557-566 (1946)
- Dobbie, R. P., Hoffmeister, J. A.: Continuous pump-tube enteric hyperalimentation. *Surgery Gynec. Obstet.*, 143, 273-276 (1976)
- Dobbie, R. P., Butterick, O. D.: Continuous pump-tube enteric hyperalimentation - use in esophageal disease. *JPEN*, 1, 100-104 (1977)
- Domschke, S., Domschke, W., Rösch, W., Konturek, S. J., Mitznegg, P., Wünsch, E., Demling, L.: Vasoactive intestinal peptide: a secretin-like partial agonist for pancreatic secretion in man. *Gastroenterology*, 73, 478-480 (1977)
- Dormer, R. L., Poulsen, J. H., Licko, V., Williams, J. A.: Calcium fluxes in isolated pancreatic acini: effects of secretagogues. *Am. J. Physiol.*, 240, G38-G49 (1981)
- Douglas, W. W.: Stimulus-secretion coupling: the concept and clues from chromaffin and other cells. *Br. J. Pharmacol.*, 34, 451-474 (1968)
- Dudrick, S. J., Wilmore, D. W., Vars, H. M., Rhoads, J. E.: Long-term total parenteral nutrition with growth, development and positive nitrogen balance. *Surgery*, 64, 134-142 (1968)
- Dyck, W. P., Texter, E. C., Lasater, J. M., Hightover, N. C.: Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion in man. *Gastroenterology*, 58, 532-539 (1970)
- Dyck, W. P.: Influence of intrajejunal glucose on pancreatic exocrine function in man. *Gastroenterology*, 60, 864-869 (1971)

- Edgren, B., Wretling, A.: Ernährungsphysiologische und pharmakologische Gesichtspunkte der Verwendung von Aminosäuren und Fett in der intravenösen Ernährung. *Wien. Med. Wochenschrift*, 117, 32-41 (1967)
- Erspamer, V., Melchiorri, P.: Active polypeptides of the amphibian skin and their synthetic analogs. *Pure Appl. Chem.*, 35, 463-494 (1973)
- Ertan, A., Brooks, F. P., Ostrow, J. D., Arvan, D. A., Williams, C. N., Cerda, J. J.: Effect of jejunal amino acid perfusion and exogenous cholecystokinin on the exocrine pancreatic and biliary secretions in man. *Gastroenterology*, 61, 686-692 (1971)
- Feldmann, E. J., Dowling, R. H., McNaughton, J., Peters, T. J.: Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaptation after small bowel resection in the dog. *Gastroenterology*, 70, 712-719 (1976)
- Fink, A. S., Miller, J. C., Jehn, D. W., Meyer, J. H.: Digests of protein augment acid-induced canine pancreatic secretion. *Am. J. Physiol.*, 242, G634-G641 (1982)
- Fuchs, H. H., Arnold, K., Klupp, M.: Langzeiternährung bei neurologischen Intensivpatienten. *Intensivmed.*, 18, 267-271 (1981)
- Gardner, J. D.: Regulation of pancreatic exocrine function in vitro. Initial steps in the action of secretagogues. *Ann. Rev. Physiol.*, 41, 55-66 (1979a)
- Gardner, J. D.: Receptors for gastrointestinal hormones. *Gastroenterology*, 76, 202-214 (1979b)
- Gillet, M. P. T., Besterman, E. M. M.: Plasma concentrations of lysolecithin and other phospholipids in the healthy population and in men suffering from atherosclerotic diseases. *Atherosclerosis*, 22, 111-124 (1975)
- Go, V. L. W., Hofmann, A. F., Summerskill, W. H. J.: Pancreozymin bioassay in man based on pancreatic enzyme secretion: potency of amino acids and other digestive products. *J. Clin. Invest.*, 49, 1558-1564 (1970)

- Goode, A., Hawkins, T., Feggetter, J. G. W., Johnson, I. D. A.:
Use of an elemental diet for long-term nutritional support in
Crohn's disease. *Lancet*, 1, 122-124 (1976)
- Grant, J. P.: Handbook of total parenteral nutrition. Philadelphia,
W. B. Saunders, 1-2 (1980)
- Greenstein, J. P., Birnbaum, S. M., Winitz, M., Otley, M. C.:
Quantitative nutritional studies with water soluble, chemically
defined diets, I. Growth reproduction and lactation in rats.
Arch. Biochem. Biophys., 72, 396-416 (1957)
- Grossman, M. I., Greengard, H., Ivy, A. C.: On the mechanism of
the adaptation of pancreatic enzymes to dietary composition.
Am. J. Physiol., 141, 38-42 (1944)
- Hansen, L. M., Hardie, W. R., Hidalgo, J.: Fat emulsion for intra-
venous administration: clinical experience with Intralipid 10%.
Ann. Surg., 184, 80-88 (1976)
- Harper, A. A., Hood, A. J. C., Mushens, J., Smy, J. R.: Inhibition
of external pancreatic secretion by intracolonic and intraileal
infusions in the cat. *J. Physiol.*, 292, 445-454 (1979a)
- Harper, A. A., Hood, A. J. C., Mushens, J., Smy, J. R.: Pancreo-
tine, an inhibitor of pancreatic secretion in extracts of ileal
and colonic mucosa. *J. Physiol.*, 292, 455-467 (1979b)
- Hatch, F. T., Lees, R. S.: Practical methods for plasma lipoprotein-
analysis. *Adv. Lipid. Res.*, 6, 1 (1968)
- Heberer, M., Brandl, M.: Sondenernährung chirurgischer Patienten,
in: Kleinberger, G., Dölp, R.: Basis der parenteralen und enter-
alen Ernährung: Wien, 26.-29. September 1982/(ESPEN). München,
Bern, Wien, Zuckschwerdt (1982)
- Helfrick, F., Abelson, N. M.: Intravenous feeding of a complete
diet in a child: report of a case. *J. Pediatr.*, 25, 400-403
(1944)
- Heymsfield, S. B., Bethel, R. A., Ansley, J. D., Nixon, D. W.,
Rudman, D.: Enteral Hyperalimentation: an alternative to central
venous hyperalimentation. *Ann. Int. Med.*, 90, 63-71 (1979)

- Hickson, J. D.: The secretory and vascular response to nervous and hormonal stimulation in the pancreas of the pig. *J. Physiol.*, 206, 299-322 (1970)
- Holst, J. J., Schaffalitzky de Muckadell, O. B., Fahrenkrug, J.: Nervous control of pancreatic exocrine secretion in pig. *Acta Physiol. Scand.*, 105, 33-51 (1979)
- Holtermüller, K. H., Malagelada, J.-R., McCall, J. T., Go, V. L. W.: Pancreatic, gallbladder, and gastric responses to intraduodenal calcium perfusion in man. *Gastroenterology*, 70, 693-696 (1976)
- Hotz, J., Ho, S. B., Go, V. L. W., DiMagno, E. P.: Short-term inhibition of duodenal tryptic activity does not affect human pancreatic, biliary, or gastric function. *J. Lab. Clin. Med.*, 101, 488 (1983)
- Hugon, J. S., Bounous, G.: Elemental diet in the management of the intestinal lesions produced by radiation in the mouse. *Can. J. Surg.*, 15, 18-26 (1972)
- Hummel, B. C. W.: A modified spectrophotometric determination of chymotrypsin, trypsin and thrombin. *Can. J. Biochem. Physiol.*, 37, 1393-1399 (1959)
- Isaksson, G., Ihse, I.: Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 28, 97-102 (1983)
- Jarnum, S., Ladefoged, K.: Long-term parenteral nutrition - clinical experience in 70 patients from 1967 to 1980. *Scand. J. Gastroenterol.*, 16, 903-911 (1981)
- Jeejeebhoy, K. N., Zokrad, W. J., Langer, B., Phillips, M. J., Kuksis, A., Anderson, G. H.: Total parenteral nutrition at home for 23 months without complication and with good rehabilitation. *Gastroenterology*, 65, 811-820 (1973)
- Jones, B. J. M., Payne, S., Silk, D. B. A.: Indications for pump-assisted enteral feeding. *Lancet*, 1057-1058 (1980)
- Kaminski, M. V.: Enteral hyperalimentation. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 143, 12-16 (1976)

- Kanno, T., Ikei, N., Nakase, Y.: Simultaneous measurements of cholecystokinin-induced changes in absorption spectrum of cytochromes, NAD(P)H-fluorescence, and enzyme output in isolated perfused rat pancreas. *Biomedical Res.*, 2, 381-389 (1981)
- Kanno, T., Shibuya, I., Asada, N.: The role of extracellular calcium and other ions in the secretory responses of the exocrine pancreas to cholecystokinin. *Biomedical Res.*, 4, 295-302 (1983a)
- Kanno, T., Saito, A., Ikei, N.: Dose-dependent effects of acetylcholine stimulating respiratory chain and secretion of isolated perfused rat pancreas. *Biomedical Res.*, 4, 175-186 (1983b)
- Keith, R. G.: Effect of a low fat elemental diet on pancreatic secretion during pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 151, 337-343 (1980)
- Kelly, G. A., Nahrwold, D. L.: Pancreatic secretion in response to an elemental diet and intravenous hyperalimentation. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 143, 87-91 (1976)
- Kelly, G. A., Rose, R. C., Nahrwold, D. L.: Characteristics of inhibition of pancreatic secretion by isoproterenol. *Surgery*, 82, 680-684 (1977)
- Kerstein, M. D., Neviackas, J. A.: Histologic and ultrastructural studies of canine pancreas fed an elemental diet. *Am. J. Gastroenterol.*, 66, 460-463 (1976)
- Keys, A., Anderson, J. T., Grande, F.: Serum cholesterol response to changes in the diet. Part IV, Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 14, 776-787 (1965)
- Kien, C. L.: Employment of a mobile infusion system for continuous ambulatory tube feeding. *JPEN*, 5, 526-527 (1981)
- Kolanowski, J.: On the mechanisms of fasting natriuresis and of carbohydrate-induced sodium retention. *Diabete Metab.*, 3, 131 (1977)
- Konturek, S. J., Tasler, J., Obtulowicz, W.: Effect of atropine on pancreatic responses to endogenous and exogenous cholecystokinin. *Am. J. Dig. Dis.*, 17, 911-917 (1972a)

- Konturek, S. J., Radecki, T., Biernat, J., Thor, P.: Effect of vagotomy on pancreatic secretion evoked by endogenous and exogenous cholecystokinin and caerulein. *Gastroenterology*, 63, 273-278 (1972b)
- Konturek, S. J., Tasler, J., Jaworek, J., Cieszkowski, J., Pawlik, W.: Prostacyclin inhibits pancreatic secretion. *Am. J. Physiol.*, 238, G531-G536 (1980)
- Korc, M., Iwamoto, Y., Sankaran, H., Williams, J. A., Goldfine, I. D.: Insulin action on pancreatic acini. I. Stimulation of protein synthesis. *Am. J. Physiol.*, 240, 656-662 (1981)
- Krawisz, B. R., Miller, L. J., DiMagno, E. P., Go, V. L. W.: In the absence of nutrients, pancreatic-biliary secretions in the jejunum do not exert feedback control of human pancreatic or gastric function. *J. Lab. Clin. Med.*, 95, 13-18 (1980)
- Ladefoged, K., Efsen, F., Christoffersen, J. K., Jarnum, S.: Long-term parenteral nutrition - catheter-related complications. *Scand. J. Gastroent.*, 16, 913-919 (1981)
- Lee, H. A.: Parenteral nutrition in acute metabolic illness. London, New York, Academic press, 3-4 (1974)
- Lees, R. S., Fredrickson, D. S.: Carbohydrate induction of hyperlipemia in normal man. *Clin. Res.*, 13, A327 (1965)
- Lindgren, F. T., Jensen, L. C., Hatch, F. T.: The isolation and quantitative analysis of serum lipoproteins, in: Nelson, G. J.: Blood lipids and lipoproteins: Quantitation, composition and metabolism. New York, Wiley-Intersciences (1972)
- Logan, R. F. A., Gillan, J., Farrington, C., Ferguson, A.: Treatment of small bowel Crohn's disease with an elemental diet (Vivonex). *Gut*, 20, A905 (1979)
- Longstreth, G. F., Go, V. L. W., Malagelada, J.-R.: Postprandial gastric, pancreatic, and biliary response to histamine H₂-receptor antagonists in active duodenal ulcer. *Gastroenterology*, 72, 9-13 (1977)

- MacGregor, I. L., Deveny, C., Way, L. W., Meyer, J. H.: The effect of acute hyperglycemia on meal-stimulated gastric, biliary and pancreatic secretion and serum gastrin. *Gastroenterology*, 70, 197-202 (1976)
- Machytka, B., Hoos, I., Forster, H.: Fatty liver in rats following parenteral hyperalimentation with glucose or glucose substitutes. *Nutr. Metabol.*, 21, 110-112 (1977)
- Malagelada, J.-R., Go, V. L. W., DiMagno, E. P., Summerskill, W. H. J.: Interactions between intraluminal bile acids and digestive products on pancreatic and gallbladder function. *J. Clin. Invest.*, 52, 2160-2165 (1973)
- Malagelada, J.-R., DiMagno, E. P., Summerskill, W. H. J., Go, V. L. W.: Regulation of pancreatic and gallbladder functions by intraluminal fatty acids and bile acids in man. *J. Clin. Invest.*, 58, 493-499 (1976)
- Marchis-Mouren, G., Sarda, L., Desnuelle, P.: Purification of hog pancreatic lipase. *Arch. Biochem. Biophys.*, 83, 309-319 (1959)
- Matthews, D. M.: Intestinal absorption of peptides. *Physiol. Rev.*, 55, 537-608 (1975)
- McArdle, A. H., Echave, W., Brown, R. A., Thompson, A. G.: Effect of elemental diet on pancreatic secretion. *Am. J. Surg.*, 128, 690-692 (1974)
- McArdle, A. H., Palmason, C., Morency, I., Brown, R. A.: A rationale for enteral feeding as the preferable route for hyperalimentation. *Surgery*, 90, 616-623 (1981)
- McIntyre, N., Holdsworth, C. D., Turner, D. S.: Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 25, 1317-1324 (1965)
- Messing, B., Bories, C., Kunstlinger, F., Bernier, J. J.: Gallbladder lithiasis induced by exclusive TPN. *Clin. Nutr.*, 1, special suppl., Abstracts of the 4th ESPEN Congress, Vienna (1982)

- Meyer, J. H., Spingola, L. J., Grossman, M. I.: Endogenous cholecystokinin potentiates exogenous secretion on pancreas of dog. *Am. J. Physiol.*, 221, 742-747 (1971)
- Meyer, J. H., Kelly, G. A.: Canine pancreatic responses to intestinally perfused proteins and protein digests. *Am. J. Physiol.*, 231, 682-691 (1976a)
- Meyer, J. H., Kelly, G. A., Spingola, L. J., Jones, R. S.: Canine gut receptors mediating pancreatic responses to luminal L-amino acids. *Am. J. Physiol.*, 231, 669-677 (1976b)
- Miller, L. J., Clain, J. E., Malagelada, J.-R., Go, V. L. W.: Control of human postprandial pancreatic exocrine secretion, a function of the gastroduodenal region. *Dig. Dis. Sci.*, 24, 150-154 (1979)
- Modlin, I. M., Hansky, J., Singer, M.: Evidence that the cholinergic enteropancreatic reflex may be independent of cholecystokinin release. *Surgery*, 86, 352-361 (1979)
- Moore, E. W., Verine, H. J., Grossman, M. I.: Pancreatic bicarbonate response to a meal. *Acta Hepatogastroenterol.*, 26, 30-36 (1979)
- Morin, C. L., Roulet, M., Roy, C. C., Weber, A.: Continuous elemental enteral alimentation in children with Crohn's disease and growth failure. *Gastroenterology*, 79, 1205-1210 (1980)
- Morin, C. L., Roulet, M., Roy, C. C., Weber, A., Lapointe, N.: Continuous elemental enteral alimentation in the treatment of children and adolescents with Crohn's disease. *JPEN*, 6, 194-199 (1982)
- Morisset, J., Dunnigan, J.: Effects of glucose, amino acids, and insulin on adaptation of exocrine pancreas to diet. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 136, 231-234 (1971)
- Nelson, L. M., Carmichael, H. A., Russell, R. I., Lee, F. D.: Small-intestinal changes induced by an elemental diet in normal rats. *Clin. ScienceMol. Med.*, 55, 509-511 (1978)

- Neviackas, J. A., Kerstein, M. D.: Pancreatic enzyme response with an elemental diet. *Surgery Gynecol. Obstet.*, 142, 71-74 (1976)
- O'Morain, C., Segal, A. W., Levi, A. J.: Elemental diets in treatment of acute Crohn's disease. *Brit. Med. J.*, 281, 1173-1175 (1980)
- Osnes, M., Hanssen, L. E., Flaten, O., Myren, J.: Exocrine pancreatic secretion and immunoreactive secretin release after intraduodenal instillation of bile in man. *Gut*, 19, 180-184 (1978)
- Osnes, M.: Does human bile stimulate the exocrine pancreas? *Scand. J. Gastroent.*, 16, 45-47 (1981)
- Padilla, G. V., Grant, M., Wong, H., Hansen, B. W., Hanson, R. L., Bergstrom, M., Kubo, R.: Subjective distresses of nasogastric tube feeding. *JPEN*, 3, 53-57 (1979)
- Page, C. P., Ryan, J. A., Haff, R. C.: Continual catheter administration of an elemental diet. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 142, 184-188 (1976)
- Panayiotides, T., Christofides, N., Bjornson, O. G., Bloom, S. R., Chadwick, V. S.: Elemental diets, pancreaticobiliary secretions and gastrointestinal hormones. *Gut*, 20, A450 (1979)
- Pearson, G. T., Singh, J.: An adrenergic nervous pathway for control of enzyme secretion in the rat exocrine pancreas. *J. Physiol.*, 334, 134-135 (1982)
- Perrault, J., Devroede, G., Bounous, G.: Effects of an elemental diet in healthy volunteers. *Gastroenterology*, 64, 569-576 (1973)
- Peteet, J. R., Medeiros, C., Slavin, L., Walsh-Burke, K.: Psychological aspects of artificial feeding in cancer patients. *JPEN*, 5, 138-140 (1981)
- Poort, S. R., Poort, C.: Effect of diet composition on the protein synthetic pattern of the rat pancreas after a feeding period of five days. *Biochem. Biophys. Acta*, 606, 138-147 (1980)
- Ragins, H., Levenson, S. M., Signer, R., Stamford, W., Seifter, E.: Intrajejunal administration of an elemental diet at neutral pH avoids pancreatic stimulation. *Am. J. Surg.*, 126, 606-614 (1973)

- Raicht, R. F., Deschner, E., Salen, G.: Bile acids regulate intestinal cell turnover. *Gastroenterology*, 68, A979 (1975)
- Rhodes, R. A., Tai, H.-H., Chey, W. Y.: Impairment of secretin release in celiac sprue. *Dig. Dis. Sci.*, 23, 833-839 (1978)
- Riecken, E. O., Menge, H.: Nutritive effect of food constituents on the structure of the intestine. *Acta Hepatogastroenterol.*, 24, 389-399 (1977)
- Rocchio, M. A., Mo Cha, C., Haas, K. F., Randall, H. T.: Use of chemically defined diets in the management of patients with acute inflammatory bowel disease. *Am. J. Surg.*, 127, 469-475 (1974a)
- Rocchio, M. A., Mo Cha, C., Haas, K. F., Randall, H. T.: Use of chemically defined diets in the management of patients with high output gastrointestinal cutaneous fistulas. *Am. J. Surg.*, 127, 148-156 (1974b)
- Rominger, J. M., Chey, W. Y., Chang, T. M.: Plasma secretin concentrations and gastric pH in healthy subjects and patients with digestive diseases. *Dig. Dis. Sci.*, 26, 591-597 (1981)
- Rose, W. C.: Amino acids requirements of man. *Fed. Proc.*, 8, 546-552 (1949)
- Rothauve, H. W., Ernous, D., Flatz, G.: Die Häufigkeit der Lactoseintoleranz bei gesunden Erwachsenen in Deutschland. *Dt. med. Wschr.*, 97, 376-380 (1972)
- Roze, C., Chariot, J., Appia, F., Xavier, P., Vaille, C.: Clonidine inhibition of pancreatic secretion in rats: a possible central site of action. *Europ. J. Pharmacol.*, 76, 381-390 (1981)
- Russell, R. I.: Progress report. Elemental diets. *Gut*, 16, 68-79 (1975)
- Sachs, L.: *Angewandte Statistik*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag (1974)
- Sankaran, H., Iwamoto, Y., Korc, M., Williams, J. A., Goldfine, I. D.: Insulin action on pancreatic acini. II. Binding of ¹²⁵I-insulin to receptors. *Am. J. Physiol.*, 240, 663-668 (1981)

- Sarles, H., Dani, R., Prezelin, G., Souville, C., Figarella, C.: Cephalic phase of pancreatic secretion in man. *Gut*, 9, 214-221 (1968)
- Schaffalitzky de Muckadell, O. B., Fahrenkrug, J.: Secretion pattern of secretin in man: regulation by gastric acid. *Gut*, 19, 812-818 (1978)
- Schlierf, G., Kahlke, W.: Fettstoffwechsel, in: Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie. Stuttgart, Thieme Verlag, 4. Aufl., 135 (1979)
- Schmidt, H., Hesch, R.-D., Hüfner, M., Paschen, K., Creutzfeldt, W.: Hemmung der exokrinen Pankreassekretion des Menschen durch Calcitonin. *Dt. med. Wschr.*, 96, 1773-1775 (1971)
- Schneeman, B. O., Lyman, R. L.: Factors involved in the intestinal feedback regulation of pancreatic enzyme secretion in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 148, 897-903 (1975)
- Schohl, A. T., Blackfan, K. D.: Intravenous administration of crystalline amino acids to infants. *J. Nutrition*, 20, 305-316 (1940)
- Scholler, K. L.: Transport und Speicherung von Fettemulsionsteilchen. *Z. prakt. Anästh. Wiederbel.*, 3, 193-194 (1968)
- Schulz, I., Stolze, H. H.: The exocrine pancreas: the role of secretagogues, cyclic nucleotides, and calcium in enzyme secretion. *Ann. Rev. Physiol.*, 42, 127-156 (1980)
- Schusdziarra, V., Harris, V., Conlon, J. M., Arimura, A., Unger, R.: Pancreatic and gastric somatostatin release in response to intragastric and intraduodenal nutrients and HCl in the dog. *J. Clin. Invest.*, 62, 509-518 (1978)
- Singer, M., Solomon, T. E., Wood, J., Grossman, M. I.: Latency of pancreatic enzyme response to intraduodenal stimulants. *Am. J. Physiol.*, 238, 23-29 (1980)
- Snook, J. T.: Dietary regulation of pancreatic enzymes in the rat with emphasis on carbohydrate. *Am. J. Physiol.*, 221, 1383-1387 (1971)

- Snydman, D. R., Murray, S. A., Kornfeld, S. J., Majka, J. A., Ellis, C. A.: Total parenteral nutrition-related infections; prospective epidemiologic study using semi-quantitative methods. *Am. J. Med.*, 73, 695-699 (1982)
- Solomon, T. E., Petersen, H., Elasoff, J., Grossman, M. I.: Interaction of caerulein and secretin on pancreatic size and composition in rat. *Am. J. Physiol.*, 235, 714-719 (1978)
- Solomon, T. E., Grossman, M. I.: Response of transplanted pancreas to intestinal stimulants in dogs: Effect of atropine and vagotomy and comparison to intact pancreas. *Am. J. Physiol.*, 236, 186-190 (1979)
- Sommer, H., Kasper, H.: Effect of acetylcholine, gastrin, and glucagon alone and in combination with secretin and cholecystokinin on the secretion of the isolated perfused rat pancreas. *Res. Exp. Med.*, 179, 239-247 (1981a)
- Sommer, H., Kasper, H.: Dietary effects on pancreatic exocrine function. Experiments on the isolated perfused rat pancreas. *Ann. Nutr. Metab.*, 25, 381-388 (1981b)
- Söling, H. D., Unger, K. O.: The role of insulin in the regulation of α -amylase synthesis in the rat pancreas. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2, 199-212 (1972)
- Stöckmann, F., Söling, H. D.: Regulation of biosynthesis of trypsinogen and chymotrypsinogen by nutritional and hormonal factors in the rat. *Eur. J. Clin. Invest.*, 11, 121-132 (1981)
- Taylor, I. L., Solomon, T. E., Walsh, J. H., Grossman, M. I.: Pancreatic polypeptide metabolism and effect on pancreatic secretion in dogs. *Gastroenterology*, 76, 524-528 (1979)
- Toskes, P. P.: Does a negative feedback system for the control of pancreatic exocrine secretion exist and is it of any clinical significance? *J. Lab. Clin. Med.*, 95, 11-12 (1980)
- Traverso, L. W., Abou-Zamzam, A. M., Maxwell, D. S., Lacy, S. M., Tompkins, R. K.: The effect of parenteral nutrition or elemental diet on pancreatic proteolytic activity and ultrastructure. *JPEN*, 5, 496-500 (1981)

- Valenzuela, J. E., Walsh, J. H., Isenberg, J. I.: Effect of gastrin on pancreatic enzyme secretion and gallbladder emptying in man. *Gastroenterology*, 71, 409-411 (1976)
- Vela, A. R., Hartwig, Q. L., Atik, M., Marrero, R. R., Cohn, I.: Longterm intravenous administration of fat emulsions in dogs and single infusions in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, 16, 80-87 (1965)
- Vidon, N., Hecksweiler, P., Butel, J., Bernier, J. J.: Effect of continuous jejunal perfusion of elemental and complex nutritional solutions on pancreatic enzyme secretion in human subjects. *Gut*, 19, 194-198 (1978)
- Viera-Matos, A. N., Tenenhouse, A.: The effect of fasting on the in vitro synthesis of amylase in rat exocrine pancreas. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 55, 90-97 (1977)
- Voitk, A. J., Echave, V., Feller, J. H., Rowan, R. A., Gurd, F. N.: Experience with elemental diet in the treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy? *Arch. Surg.*, 107, 329-333 (1973a)
- Voitk, A. J., Echave, V., Brown, R. A., Gurd, F. N.: Use of elemental diet during the adaptive stage of short gut syndrome. *Gastroenterology*, 65, 419-426 (1973b)
- Voitk, A. J., Brown, R. A., Echave, V., McArdle, A. H., Gurd, F. N., Thompson, A. G.: Use of an elemental diet in the treatment of complicated pancreatitis. *Am. J. Surg.*, 125, 223-227 (1973c)
- Voitk, A. J., Crispin, J. S.: The ability of an elemental diet to support nutrition and adaptation in the short gut syndrome. *Ann. Surg.*, 181, 220-225 (1975)
- Wells, C., Rawlinson, K., Tinckler, L., Jones, H., Saunders, J.: Ileus and postoperative intestinal motility. *Lancet*, 136-137 (1961)
- Weser, E., Hernandez, M. H.: Studies of small bowel adaptation after intestinal resection in the rat. *Gastroenterology*, 60, 69-75 (1971)
- Weser, E.: The management of patients after small bowel resection. *Gastroenterology*, 71, 146-150 (1976)

- White, T. T., McAlexander, R. A., Magee, D. F.: The effect of gastric distension on duodenal aspirates in man. *Gastroenterology*, 44, 48-51 (1965)
- Williamson, R. C., Chir, M.: Intestinal adaptation; structural, functional and cytokinetic changes. *New Engl. J. Med.*, 298, 1393-1402 (1978)
- Winitz, M., Graff, J., Gallagher, N., Narkin, A., Seedman, D. A.: Evaluation of chemical diets as nutrition for man in space. *Nature*, 205, 741-743 (1965)
- Winitz, M., Seedman, D. A., Graff, J.: Studies in metabolic nutrition employing chemically defined diets. Extended feeding of normal human adult males. *Am J. Clin. Nutr.*, 23, 525-545 (1970a)
- Winitz, M., Adams, R. F., Seedman, D. A., Davis, P. N., Jayko, L. G., Hamilton, J. A.: Studies in metabolic nutrition employing chemically defined diets. II. Effects on gut microflora populations. *Am. J. Clin. Nutr.*, 23, 546-559 (1970b)
- Wolfe, B. M., Keltner, P. M., Kaminski, D. L.: The effect of an intraduodenal diet on pancreatic secretion. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 140, 241-245 (1975)
- Wretling, K. A. J.: Complete intravenous nutrition. Theoretical and experimental background. *Nutr. Metab.*, 14, suppl. 1, 1 (1972)
- Yeung, C. K., Smith, R. C., Hill, G. L.: Effect of an elemental diet on body composition. *Gastroenterology*, 77, 652-657 (1979)
- Young, D. E., Epley, J. A., Goldman, P.: Influence of a chemically defined diet on the composition of serum and urine. *Clin. Chem.*, 17, 765-773 (1971)
- Young, E., Heuler, N., Russell, N., Weser, E.: Comparative nutritional analysis of chemically defined diets. *Gastroenterology*, 69, 1338-1345 (1975)
- Young, E. A., Ciolette, E. A., Winborn, W. B., Traylor, J. B., Weser, E.: Comparative study of nutritional adaptation to defined formula diets in rats. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33, 2106-2118 (1980)

- Young, E. A., Cioletti, L. A., Traylor, J. B., Balderas, V.:
Gastrointestinal response to oral versus gastric feeding of
defined formula diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, 35, 715-726 (1982)
- Zarchy, T. M., Lipman, T. O., Finkelstein, J. D.: Elevated trans-
aminases associated with an elemental diet. *Ann. Internal. Med.*,
89, 221-222 (1978)

6. ANHANG

6.1. Arbeitsanleitung für die angewendeten Enzym-Assays

1. α-Amylase

Geräte: Spektralphotometer

Wasserbad 25 °C und 100 °C

Reagenzien: 1. Phosphatpuffer (20 mM, pH 6.9, NaCl 10 mM)

$\text{Na}_2\text{HPO}_4, 2 \text{ H}_2\text{O}$ 1.97 g

KH_2PO_4 1.23 g

NaCl 0.9 % 65 ml

Aqua bidest. 800 ml

Anschließend mit NaOH (0.1 normal) auf pH 6.9 einstellen und mit Aqua bidest. auf 1000 ml auffüllen.

2. Stärkelösung

Stärke 500 mg

mit dem Phosphatpuffer (1) auf 50 ml auffüllen.

3. Dinitrosalicylsäure-Reagenz

3.5-Dinitrosalicylsäure 10 g

Aqua bidest. 300 ml

NaOH (1 normal) 400 ml

$\text{K}^+ - \text{Na}^+$ -Tartrat 300 g

langsam erwärmen und mit Aqua bidest. auf 1000 ml auffüllen.

4. Maltosestandardlösung (2.5 mM)

Maltose 100 mg

mit Phosphatpuffer (1) auf 100 ml auffüllen.

Bestimmungsansatz:

Die Duodenalsaftproben werden im Verhältnis 1:50 mit Phosphatpuffer (1) verdünnt. Duodenalsaftproben und Stärkelösung (2) müssen dann im Wasserbad bei 25 °C für einige Minuten inkubiert werden.

Anschließend werden in folgenden Mengen angesetzt:

	<u>Probe</u>	und	<u>Leerwert</u>
Phosphatpuffer (1)	1.0 ml		1.0 ml
Verdünnte Probe	50 μ l		-
Stärkelösung (2)	1.0 ml		1.0 ml

Ansatz schütteln, genau 10 min inkubieren und folgende Reagenzien hinzugeben:

Dinitrosalicylsäure-Reagenz (3)	2.0 ml	2.0 ml
Verdünnte Probe	-	50 μ l

Nun werden beide Ansätze gemischt, 5 Minuten lang auf 100 °C erhitzt und unter kaltem Wasser abgekühlt. Innerhalb von 60 Minuten muß die Extinktionsmessung von Proben und Leerwerten bei 546nm erfolgen. Gemessen wird in 1 cm-Küvetten gegen Wasser.

Zur Berechnung der α -Amylase-Aktivität ist die Erstellung einer Maltosestandardkurve nötig. Hierzu werden die folgenden Reagenzien benötigt:

	<u>Standard</u>	und	<u>Leerwert</u>
Maltosestandard (4)	1.0 ml		-
Phosphatpuffer (1)	auf 1.05 ml		1.05 ml
Stärkelösung (2)	1.0 ml		1.0 ml
Dinitrosalicylsäure-Reagenz (3)	2.0 ml		2.0 ml

Der Ansatz wird gemischt, 5 Minuten auf 100 °C erhitzt und unter kaltem Wasser abgekühlt. Innerhalb von 60 Minuten muß die Extinktionsmessung bei 546 nm erfolgen.

Rechnung:

Werden die gemessenen Extinktionsdifferenzen gegen die Maltosekonzentration des Ansatzes aufgetragen, so ergibt sich für das Verhältnis $\text{mmol Maltose} / \Delta E = 4.95$. Bei einer Verdünnung des Duodenalsaftes von 1:50 beträgt die Amylase-Aktivität in $\text{U/ml} = 247.5 \times \Delta E_{546\text{nm}}$. Die Amylase-Sekretionsrate in U/min errechnet sich aus der Amylase-Aktivität (U/ml) $\times$ Duodenalsaftvolumen (ml/min).

2. Lipase

Geräte: Automatischer Titrator mit Schreiber (Radio-
meter-Titrator TTA 3)

Wasserbad 25 °C

Reagenzien: 1. Trispuffer (0.005 molar, pH 9.0)
Tris(hydroxymethyl)aminomethan 0.005 M

2. Olivenölemulsion

40 g gummi arabicum werden mit 400 ml CO₂-
freiem Wasser in einem Becherglas zu einer
glatten Emulsion gemischt. Diese wird durch
Glaswolle filtriert und in Eiswasser abgekühlt,
anschließend mit einem elektrischen Schüttler
erneut emulgiert.

In einer Minute 70 ml Olivenöl in das eisge-
kühlte Becherglas zu der Emulsion hinzugeben
und anschließend sechs Minuten lang mit einem
elektrischen Mixer mischen.

Der Standard der Emulsion wird mit dem Mikro-
skop überprüft. Dabei sollten die Tropfen eine
Größe von 2-3 µm haben.

3. Gallensalzlösung

Natrium-taurocholat BDH

(British Drug House, London N1) 4 g

Natrium-glycholat NBC

(Nutritional Biochemicals Cor-
poration, Cleveland, Ohio, USA) 4 g

Das Gemisch wird mit Aqua bidest. auf 100 ml
aufgefüllt.

4. Oxalsäure 0.1 N

5. Natronlauge 0.1 N

Bestimmungsansatz:

Zunächst erfolgt eine Titration von NaOH. Dazu werden

0.1 N Oxalsäure (4)	100 μ l
Aqua bidest.	6 ml

im Becherglas gemischt und auf einen pH von 7.0 titriert. Zur Ermittlung der Lipase-Aktivität in den Proben werden die Reagenzien in folgenden Mengen zusammengegeben:

Aqua bidest.	2.0 ml
Oliveölemulsion (2)	2.5 ml
Trispuffer (1)	2.0 ml
Gallensalzlösung (3)	0.15 ml

Nun wird das Gemisch in den Meßteil des Titrators gestellt und unter tropfenweiser Zugabe von NaOH bis auf einen pH von 9.1 titriert. Ist dieser pH-Wert erreicht, wird der Titrator gestartet und die Reaktion über 3 Minuten durchgeführt. Das Volumen der verbrauchten NaOH wird abgelesen.

Die hinzugefügte Probenmenge sollte so bemessen sein, daß in 3 Minuten zwischen 100 und 300 μ l NaOH verbraucht werden.

Rechnung:

Abkürzungen: n_b = Normalität der NaOH in mN

n_s = Normalität der Oxalsäure in mN

y = Probevolumen in μ l

b = in 3 Minuten verbrauchte NaOH in μ l

Zunächst wird die Normalität der NaOH nach der folgenden Formel berechnet:

$$n_b = \frac{1000 \times n_s \times 100}{b} \text{ nM}$$

Die Lipase-Aktivität errechnet sich nach der Formel:

$$\text{Lipase-Aktivität} = \frac{b \times n_b}{3 \times y} \text{ U/ml}$$

Die Lipase-Sekretionsrate in U/min errechnet sich aus der Lipase-Aktivität (U/ml) x Duodenalsaftvolumen (ml/min).

3. Trypsin

Geräte: Spektralphotometer (Zeiss HMW II) mit temperiertem Küvettenhalter
Wasserbad 25 °C
Stoppuhr

Reagenzien: 1. Trispuffer (46 mM, pH 8.1, 11.5 mM CaCl₂)
 2.76 g Tris werden in 400 ml Aqua bidest. gelöst. Dann werden 12.8 ml 5 %-ige Calciumhydrochlorid-Lösung hinzugefügt und die Lösung mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von 8.1 eingestellt. Mit Aqua bidest. wird auf 500 ml aufgefüllt.

2. N-p-Toluensulfonyl-L-Argininmethylester
(10 mM)

37.9 mg N-p-Toluensulfonyl-L-Argininmethylester werden in 10 ml Aqua bidest. gelöst.

Bestimmungsansatz:

In eine auf 25 °C temperierte Quarzküvette werden die Reagenzien in den folgenden Mengen pipettiert:

Trispuffer (1)	2.6 ml
Substratlösung (2)	0.3 ml
Probe	0.1 ml

Im Spektralphotometer wird die Extinktion auf Null abgeglichen, die Stoppuhr gestartet und die Extinktion nach genau 1, 2 und 3 Minuten abgelesen. Die Messung erfolgt bei 247 nm bei 1 cm Spaltbreite gegen Luft. Bei Verwendung eines x/t-Schreibers kann $\Delta e/\text{min}$ direkt aus der Steigung der registrierten Geraden abgelesen werden. Die Genauigkeit der Bestimmung nimmt damit erheblich zu.

Rechnung:

Abkürzungen:	V = Volumen des Reaktionsgemisches in ml
	v = Volumen der Probe in ml
	ϵ = Molarer Extinktionskoeffizient = 0.54 cm/ μm
	e = Extinktionsänderung
	t = Zeit

Die Trypsin-Aktivität ergibt sich aus der Formel:

$$\text{Trypsin-Aktivität} = \frac{\Delta e}{\Delta t} \times \frac{V}{\epsilon \times v} \quad \text{U/ml}$$

Für den oben genannten Testansatz ergibt sich damit:

$$\text{Trypsin-Aktivität} = 55.6 \times \Delta e/\text{min}$$

Die Trypsin-Sekretionsrate in U/min errechnet sich aus der Trypsin-Aktivität (U/ml) x Duodenalsaftvolumen (ml/min).

4. Chymotrypsin

Geräte: Spektralphotometer (Zeiss HMW II) mit temperiertem Küvettenhalter
Wasserbad 25 °C
Stoppuhr

- Reagenzien:
1. Trispuffer (80 mM, pH 7.8, 0.1 M CaCl_2)
4.84 g Tris werden in 300 ml Aqua bidest. gelöst. Dann werden 110 ml 5 %-ige Calciumhydrochlorid-Lösung hinzugegeben und die Lösung mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von 7.8 eingestellt. Mit Aqua bidest. wird auf 500 ml aufgefüllt.
 2. Methanol (50 %-ig)
50 ml Aqua bidest. werden mit 63 ml Methanol gemischt.
 3. N-Benzoyl-L-Tyrosinethylester (1.07 mM)
16.8 mg n-Benzoyl-L-Tyrosinethylester werden in 50 ml 50 %-igem Methanol gelöst.

Bestimmungsansatz:

In eine auf 25 °C temperierte Quarzküvette werden die Reagenzien in folgenden Mengen pipettiert:

Trispuffer (1)	1.5 ml
Substratlösung (3)	1.4 ml
Probe	0.1 ml

Wie bei der Trypsin-Bestimmung wird zunächst die Extinktion auf Null abgeglichen, die Stoppuhr gestartet und die Extinktion nach genau 1, 2 und 3 Minuten abgelesen. Die Messung erfolgt bei 256 nm bei 1 cm Spaltbreite gegen Luft. Auch hier wird durch den Einsatz eines x/t-Schreibers das Verfahren vereinfacht und die Genauigkeit erhöht.

Rechnung:

Abkürzungen: V = Volumen des Reaktionsgemisches in ml

v = Volumen der Probe in ml

ϵ = Molarer Extinktionskoeffizient=
0.964 cm/ μ mol

e = Extinktionsänderung

t = Zeit

Die Chymotrypsin-Aktivität ergibt sich aus der Formel:

$$\text{Chymotrypsin-Aktivität} = \frac{\Delta e}{\Delta t} \times \frac{V}{\epsilon \times v} \quad \text{U/ml}$$

Für den oben beschriebenen Testansatz ergibt sich damit:

$$\text{Chymotrypsin-Aktivität} = 31.1 \times \Delta e/\text{min}$$

Die Chymotrypsin-Sekretionsrate in U/min errechnet sich aus der Chymotrypsin-Aktivität (U/ml) x Duodenalsaftvolumen (ml/min).

6.2. Der Compliance-Fragebogen

Befindlichkeitsfragebogen

Bitte, geben Sie an, in welchem Maße Sie von den im folgenden angegebenen Umständen beeinträchtigt worden sind. Sollte der Umstand nicht für Sie zutreffen, kreuzen Sie bitte das Kästchen "gar nicht" an.

1. Während der letzten 10 Tage hatte ich vermehrt Appetit auf bestimmte Speisen und war dadurch

1 2 3 4 5
☐ — ☐ — ☐ — ☐ — ☐
gar mäßig stark
nicht

beeinträchtigt.

2. Während der letzten 10 Tage hatte ich weniger Kontakt mit anderen Menschen und war dadurch

1 2 3 4 5
☐ — ☐ — ☐ — ☐ — ☐
gar mäßig stark
nicht

beeinträchtigt.

3. Das Pflaster an der Nase hat mich

1 2 3 4 5
☐ — ☐ — ☐ — ☐ — ☐
gar mäßig stark
nicht

beeinträchtigt.

4. Das Fremdkörpergefühl im Hals durch die Sonde hat mich

1 2 3 4 5
☐ — ☐ — ☐ — ☐ — ☐
gar mäßig stark
nicht

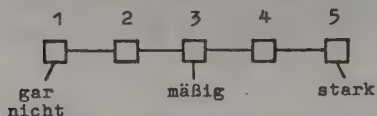
beeinträchtigt.

5. Während der letzten 10 Tage hatte ich einen trockenen Mund und war dadurch

1 2 3 4 5
☐ — ☐ — ☐ — ☐ — ☐
gar mäßig stark
nicht

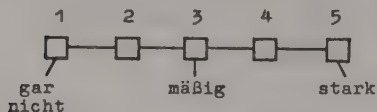
beeinträchtigt.

6. Während der letzten 10 Tage hatte ich Hunger und war dadurch



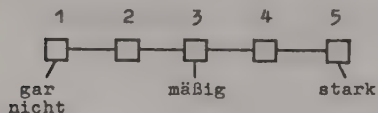
beeinträchtigt.

7. Während der letzten 10 Tage war ich in meiner Körperpflege behindert und dadurch



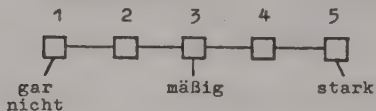
beeinträchtigt.

8. In den letzten 10 Tagen wurde ich von anderen Leuten ständig angeschaut und war dadurch



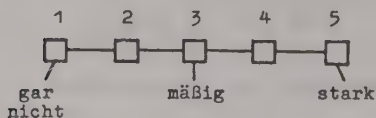
beeinträchtigt.

9. Während der letzten 10 Tage mußte ich vermehrt aufstoßen und war dadurch



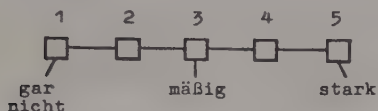
beeinträchtigt.

10. In den letzten 10 Tagen habe ich schlechter geschlafen und war dadurch



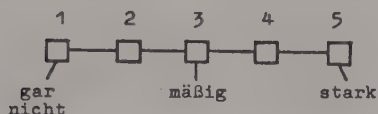
beeinträchtigt.

11. Mich hat das Geräusch der Pumpe gestört und ich war dadurch



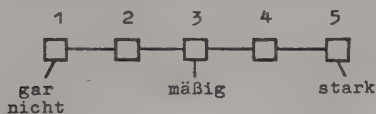
beeinträchtigt.

12. Während der letzten 10 Tage war ich aggressiver als gewöhnlich und war dadurch



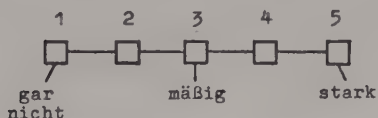
beeinträchtigt.

13. Durch die Sonde in der Nase war meine Atmung behindert und ich war dadurch



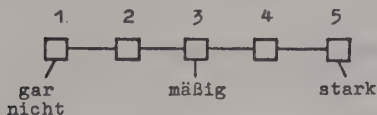
beeinträchtigt.

14. Während der letzten 10 Tage habe ich keine normale Nahrung gekaut und geschmeckt und war dadurch



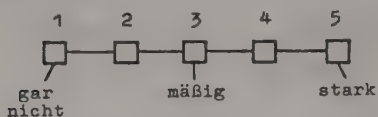
beeinträchtigt.

15. Während der letzten 10 Tage hatte ich öfter als gewöhnlich Durst und war dadurch



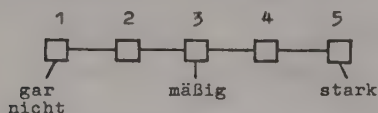
beeinträchtigt.

16. Während der letzten 10 Tage hat mein Magen geknurrte und ich war dadurch



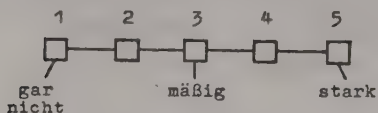
beeinträchtigt.

17. Durch die Sonde hatte ich ein Reizgefühl in der Nase und war dadurch



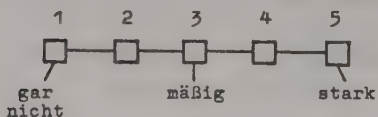
beeinträchtigt.

18. Das Korsett mit Pumpe und Nahrungsbeutel war mir zu warm und ich war dadurch



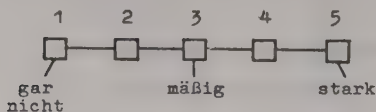
beeinträchtigt.

19. Durch die Sonde war meine Nase wund und ich war dadurch



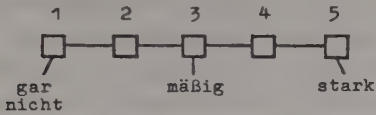
beeinträchtigt.

20. Während der letzten 10 Tage habe ich nur flüssige Nahrung zu mir genommen und fühlte mich dadurch



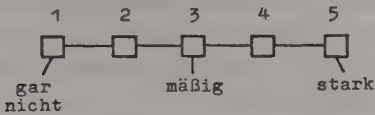
beeinträchtigt.

21. Während der letzten 10 Tage hatte ich Magenschmerzen und war dadurch



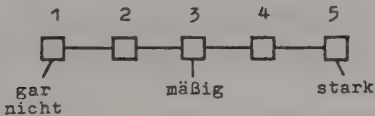
beeinträchtigt.

22. In den letzten 10 Tagen hatte ich den Bananengeschmack der Nahrung im Mund und war dadurch



beeinträchtigt.

23. Durch den Reiz der Sonde lief meine Nase und ich war dadurch



beeinträchtigt.

Hier haben Sie die Gelegenheit Ihre Kritik und eigenen Beobachtungen mitzuteilen :

7. ZUSAMMENFASSUNG

Es ist unbekannt, ob sich wie im Tierexperiment auch beim Menschen das Sekretionsverhalten des exokrinen Pankreas an die Zusammensetzung der Nahrung anpassen kann. Zur Überprüfung dieser Frage wurden 10 gesunde Probanden über 10 Tage kontinuierlich über eine intraduodenale Ernährungssonde mit einer fettarmen und kohlenhydratreichen voll resorbierbaren Elementardiät ernährt, und es wurde vor und nach der Testphase ein kompletter Pankreozymin/Sekretin-Test durchgeführt. Da derartige Ernährungssysteme in der Klinik zunehmende Bedeutung gewinnen, wurden zusätzlich Serumanalysen und Untersuchungen zur Akzeptanz durchgeführt.

Die Ergebnisse des Pankreozymin/Sekretin-Tests zeigten nach 10 Tagen keine dem Tierexperiment vergleichbare Adaptation des exokrinen Pankreas. Die Sekretionsraten von Lipase und Amylase waren unverändert. Es wurde lediglich ein Anstieg der Proteasen Chymotrypsin und Trypsin gefunden.

Die Auswertung des Akzeptanzfragebogens ergab, daß das angewendete enterale Ernährungssystem zu einer höchstens mäßiggradigen Beeinträchtigung der Probanden geführt hat. Im Vordergrund standen dabei Beeinträchtigungen durch technische Faktoren, die verbesserungsfähig sind.

Die vorgelegten Befunde haben somit am Menschen überwiegend keine Adaptation der Sekretionsleistung des Pankreas in Antwort auf das veränderte Nahrungsmuster nachweisen lassen. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, zu prüfen, ob dieser Befund auch bei anderem Zugang zum Problem bestätigt werden kann. Das eingesetzte System zur künstlichen Ernährung ist für ernährungsphysiologische Untersuchungen gut geeignet und sollte als risikoarmes, pflegerisch wenig aufwendiges und kostengünstiges Verfahren als Alternative zur parenteralen Ernährung Eingang in die klinische Routine finden.

Herr Prof. Dr. med. E. O. Riecken hat mir freundlicherweise das Thema überlassen und wesentliche Anregungen und kritische Hinweise gegeben.

Herr Dr. med. C. Emde hat mich in vielen Fragen bei Planung, Durchführung und Auswertung der Studie beraten und unterstützt.

Die Enzymbestimmungen wurden von Frau M. Göring vorgenommen, die auch bei der praktischen Durchführung der Untersuchung behilflich war.

Für die Erstellung des psychologischen Fragebogens gab Frau Dipl. Psych. A. Riehl wertvolle Hinweise.

Die Versuchspersonen haben durch ihren Einsatz und ihre Geduld die Untersuchung überhaupt erst ermöglicht.

Allen sei auch an dieser Stelle herzlich für ihre Mithilfe gedankt.

Lebenslauf

- 02.09.58 Geboren als erstes Kind des technischen Ange-
stellten Harry Liehr und seiner Ehefrau Waltraud,
geb. Trzeciok, in Berlin.
- März 1965 bis Besuch der Grundschule in Berlin-Steglitz.
März 1971
- März 1971 bis Besuch der Goethe-Oberschule in Berlin-Lichter-
Mai 1977 felde.
- 23.05.77 Abiturprüfung
- April 1978 bis Studium der Humanmedizin an der Freien Univer-
Juni 1984 sität Berlin.
- April 1983 bis Praktisches Jahr in Berlin: Innere Medizin,
April 1984 Krankenhaus Zehlendorf; Chirurgie, Krankenhaus
Zehlendorf; Gynäkologie, Auguste-Viktoria-Kran-
kenhaus.
- 26.06.84 Abschluß des Studiums mit dem 3. Teil der Ärzt-
lichen Prüfung.
- 29.06.84 Approbation

